

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Sučić

OSJETLJIVOST IZOLATA IZ HEMOKULTURA NA OPĆEM JIL-u KBC-a SPLIT U
2015. GODINI

Diplomski rad

Akadska godina

2015. / 2016.

Mentor:

doc. dr. sc. Nenad Karanović, dr.med.

Split, srpanj 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Sučić

OSJETLJIVOST IZOLATA IZ HEMOKULTURA NA OPĆEM JIL-u KBC-a SPLIT U
2015. GODINI

Diplomski rad

Akadska godina

2015. / 2016.

Mentor:

doc. dr. sc. Nenad Karanović, dr.med.

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Nastanak jedinice intenzivnog liječenja	2
1.2. Povijest intenzivnoga liječenja	2
1.3. Ustrojstvo jedinice intenzivnog liječenja	3
1.4. Problematika JIL-a - infekcije	5
1.5. Porijeklo intrahospitalnih infekcija	6
1.6. Putovi prijenosa	7
1.7. Kliničke značajke bolničkih infekcija	7
1.8. Najčešći uzročnici	9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA	11
2.1. Cilj istraživanja	12
2.2. Hipoteze	12
3. MATERIJAL I METODE	13
3.1. Vrsta istraživanja	14
3.2. Ustroj i protokol istraživanja	14
3.3. Subjekti istraživanja	14
3.4. Statistička analiza	15
4. REZULTATI	16
4.1. Opći podaci o dobi i spolu	17
4.2. Pregled najčešćih dijagnoza	18
4.3. Raspodjela izoliranih mikroorganizama	18
4.4. Osjetljivost gram pozitivnih bakterija na antibiotike	21
4.5. Osjetljivost gram negativnih bakterija na antibiotike	25
4.6. Osjetljivost gljiva na antifungike	30
5. RASPRAVA	31
6. ZAKLJUČCI	36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	38
8. SAŽETAK	43
9. SUMMARY	45
10. ŽIVOTOPIS	47

Veliko hvala mentoru doc. dr. sc. Nenadu Karanoviću na trudu i razumijevanju koje je pokazao kao i na vremenu koje je izdvojio kako bi mi pomogao u izradi ovog rada.

Hvala i svim prijateljima koji su mi bili potpora za vrijeme studiranja, a posebno zahvaljujem roditeljima što su vjerovali u mene jer bez njih sve ovo ne bi bilo moguće.

1.1. Nastanak jedinice intenzivnog liječenja

Počeci intenzivnog liječenja naziru se 1850.-ih tijekom Krimskog rata u radu Florence Nightingale koja je zahtijevala da se životno ugroženi pacijenti smjeste u krevete blizu centralne prostorije za skrb kako bi se mogli bolje pratiti. Tijekom drugog svjetskog rata pojavljuju se specijalizirane šok sobe za brigu o velikom broju teško ranjenih vojnika. U 1950.-im nakon teških i velikih epidemija polija, osobito u Kopenhagenu došlo je do otvaranja respiratornih jedinica za brojne bolesnike kojima je bila potrebna mehanička ventilacija. Tijekom sljedećih desetak godina takve su se jedinice počele otvarati u bolnicama diljem Europe (1).

Prvi JIL osnovan je u Baltimoreu u SAD-u 1958. Bavio se problemima vezanim uz srce i pluća te je pružao podršku vitalnim funkcijama (*life-support*) beznadnih bolesnika (2).

Od tih početaka do danas došlo je do velikih poboljšanja u smislu tehnološkog napretka i shvaćanja patofiziologije i patogeneze bolesti i stanja koja dodatno utječu na ugrožene bolesnike. Napredak u terapiji je manje dramatičan, ali proces njege i skrbi o bolesniku je poboljšan s važnim promjenama kao što su smanjen broj jatrogenih ozljeda, bolja komunikacija s pacijentom i obitelji i timski rad što zajedno vodi povoljnom ishodu za pacijenta (3).

1.2. Povijest intenzivnoga liječenja

Počeci intenzivnoga liječenja bili su u kirurškim «šok-sobama» (1962-1964) iz kojih su se tijekom vremena izdvojile samostalne jedinice intenzivnoga liječenja pod vodstvom anesteziologa. Bolesnici kojima je trebao pojačani nadzor i pojačana njega su liječeni u kirurškim «šok-sobama» koje su vodili kirurzi a anesteziolozi su primjenjivali strojnu ventilaciju, parenteralnu ishranu i hemodinamički monitoring. Prve jedinice intenzivnoga liječenja pod vodstvom anesteziologa nastaju početkom sedamdesetih godina koje su bile miješanog tipa kirurške/opće medicinske. U tim jedinicama su bolesnici liječeni pomoću stroja za umjetnu ventilaciju, primjenjivanja je totalna parenteralna ishrana, izvođen hemodinamički monitoring. Pored ovih jedinica otvorene su koronarne jedinice koje su vodili kardiolozi. U tim jedinicama nije bilo strojeva za umjetnu ventilaciju niti je primjenjivana totalna parenteralna ishrana. U prvim jedinicama intenzivnoga liječenja nije bilo moguće svim bolesnicima u jedinici pružiti svekoliku skrb zbog nedostatka medicinske opreme (aparata sa

strojnu ventilaciju, monitora i drugo). Iz kirurških poslijeoperacijskih jedinica razvile su se jedinice intenzivnoga liječenja (opće kirurške i specijalne kirurške jedinice: neurokirurške, kardiokirurške, torakokirurške, pedijatrijske), a veći broj jedinica je bio miješanoga tipa (kirurške/opće medicinske) . Iz miješanih ili općih medicinskih jedinica razvile su se pulmološke, opće medicinske i druge jedinice. Prve jedinice su bile u Zagrebu (1971/72.), Rijeci (1972/73, Splitu (1976.), Varaždinu (1978.), Osijeku (1984.) (4).

Anesteziju su do 1970. g. u tadašnjoj Općoj bolnici Split provodili kirurzi ili priučeni medicinski tehničari u sklopu Kirurškoga odjela. Odjel za anesteziju osnovan je 1970. g., na čelu s prvom voditeljicom dr. Boženom Pavičić. Bio je zamišljen u dvije funkcionalne cjeline koje su činile Odsjek za anesteziju i Odsjek za intenzivno liječenje. Međutim, jedinica intenzivnoga liječenja u tadašnjoj Općoj bolnici Split, na današnjoj lokaciji na Firulama, osnovana je tek 1976. g. Nakon stjecanja svih uvjeta Odjel za anesteziju i intenzivno liječenje dobiva naziv Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje početkom 2012. g. Djelatnici Klinike primjereno su educirani i osposobljeni provoditi najsloženije vrste anestezija, intenzivnoga liječenja i dijagnostike. Sva radilišta Klinike opremljena su suvremenim uređajima. JIL-ovi su opremljeni modernim monitoringom s mogućnošću invazivnoga i neinvazivnog nadzora stanja liječenih. Svi bolesnički kreveti imaju strojeve za disanje najnovijih generacija. Sva tri JIL-a imaju ukupno 23 bolesnička kreveta (10 opći JIL Firule, 5 kardio JIL Firule te 8 JIL Križine). Iz godine u godinu se prosječno u JIL-ovima Klinike liječi oko tisuću najtežih i životno ugroženih bolesnika (5).

1.3. Ustrojstvo jedinice intenzivnog liječenja

Kritično oboljeli bolesnik ima dramatično smanjene funkcionalne rezerve. Njegov život može se održati samo s pomoću vrlo složenog liječenja koje se naziva – intenzivno liječenje. Takav oblik liječenja zahtijeva praćenje svih životnih funkcija organizma. Teško oboljeli može imati sistemni poremećaj cijelog organizma (politrauma, sepsa, intoksikacija, hemoragijski šok) ili bolest jednog organa ili sustava, koji uzrokuje poremećaje organizma (jetrena, bubrežna, plućna ili srčana insuficijencija). Prostor u kojem se takav, kritično oboljeli bolesnik liječi i u kojem se provodi intenzivno liječenje zove se jedinicom intenzivnog liječenja- JIL (2).

Osnovni razlog smještaja bolesnika u JIL jesu potreba praćenja životnih funkcija i potreba intenzivnog liječenja. Stalni nadzor bolesnika provodi se u stanju ozbiljnog

poremećaja cijelog organizma te kad je nužno da se otkriju ma kako sitni poremećaji organskih sustava, te da se spriječe daljnja oštećenja ili ponovno uspostavi normalan rad pojedinih organskih sustava. Intenzivno liječenje pruža pak oboljelima prijeko potrebnu životnu potporu (2).

Dva su tipa pacijenata za koje je vjerojatno da će imati korist primitkom na JIL:

1. Pacijenti koji zahtijevaju praćenje i liječenje zbog ugroženosti jedne ili više vitalnih funkcija akutnom bolesti, ili kao posljedica operativnih zahvata.
2. Pacijenti koji već imaju zatajenje jedne ili više vitalnih funkcija kao što su kardiovaskularna, respiratorna, renalna, metabolička ili moždana funkcija ali s relativnom šansom značajnog oporavka funkcije (6).

Jedinice intenzivnog liječenja se organiziraju prema pretpostavljenom priljevu bolesnika, njihovoj bolesti te o tehničkim mogućnostima. Rad je u jedinici intenzivnog liječenja multidisciplinaran. (2).

West i suradnici potvrđuju tvrdnje da je dostupnost medicinskog osoblja (liječnika i sestara) povezana s boljim ishodom životno ugroženih pacijenata. Na studiju su ih potaknuli rezultati koji govore o varijaciji u stopi preživljavanja takvih pacijenata koja bi mogla biti povezana s razinom osoblja i opterećenošću odjela (7).

Broj postelja u JIL-u ovisi o priljevu bolesnika, njihovoj patologiji, te o broju potrebnih postelja za hitni prijem. U postelje treba uračunati i bolesnike s drugih bolničkih odjela u kojima nije moguće provesti odgovarajuće liječenje. Oko postelja mora biti prostor od 20 četvornih metara kako bi se mogli smjestiti stroj za disanje, monitori, te omogućio nesmetan rad liječnika i sestara (2).

Halpern i Pastores u svom članku o razvoju intenzivnog liječenja u SAD-u u razdoblju između 2000. i 2005. godine ističu kako je povećanje sveukupnog broja bolničkih kreveta u tom razdoblju bilo 4%, ali je broj kreveta jedinica intenzivnog liječenja porastao za 7% (8).

Ovisno o vrsti i namjeni jedinice intenzivnog liječenja, kriteriji za prijem bolesnika trebaju biti unaprijed poznati. Osim dobi, stanja svijesti, općeg stanja bolesnika, specifični pokazatelji organske funkcije i ugroženost, potreba za nadzorom vitalnih funkcija, indikacije

su za prijem u JIL. Uvažavajući prethodno opće stanje bolesnika, u kirurških bolesnika treba predvidjeti kirurško oštećenje vitalnih funkcija i potrebu poslijeoperacijske podrške. Težina ozljede, također je jedna od indikacija za prijem u JIL (2).

Neke od indikacija su:

- akutno kongestivno srčano zatajenje s respiracijskom insuficijencijom koja zahtijeva hemodinamičku i/ili respiracijsku podršku

- tamponada miokarda

- respiracijsko zatajenje s potrebom hitne intubacije i/ili ventilacijske podrške

- intoksikacija lijekovima sa znatnim učinkom na stanje svijesti uz nedostatne reflekse dišnog puta

- poslijeoperacijski bolesnik koji zahtijeva hemodinamički nadzor ili respiracijsku podršku

- stanja nakon hemoragijskog šoka ili kardiopulmonalne reanimacije (2).

Važni dijagnostički punktovi poput CT-a, MR-a, rentgena, ultrazvučne dijagnostike te laboratorija, trebali bi biti smješteni što bliže JIL-a, i to u horizontalnoj ravnini. U sastavu JIL-a prijeko je potreban prostor za smještaj lijekova, infuzija, rentgenskog uređaja, opreme, sterilizatora, sobe liječnika, sestrinske sobe, sobe za sastanke. Intenzivno je liječenje najsavršeniji oblik liječenja koji ovisi o modernoj tehnologiji, kadrovskom potencijalu, farmakološkim mogućnostima, timskom radu liječnika, sestara i drugih stručnjaka (2).

JIL je veliki materijalni izazov za bolnice, ali i za društvo. Smatra se da troškovi liječenja u JIL-u godišnje poskupe oko 10% (2).

1.4. Problematika JIL-a - infekcije

Sve infekcije koje su stečene u bolničkoj sredini, nakon 48 sati hospitalizacije ili ambulantnog liječenja nazivaju se bolničkim, hospitalnim ili nozokomijalnim infekcijama (9).

To je svaka lokalizirana ili opća infekcija nastala u bolnici, a koja nije bila prisutna niti je bila u inkubaciji u vrijeme prijma bolesnika u bolnicu. U zemljama razvijenog svijeta

bolničke infekcije dobije 5 do 10% bolesnika primljenih u bolnicu, katkad i više od 25% bolesnika, a u zemljama u razvoju ti su postotci još viši. Infekcije stečene u bolničkim uvjetima imaju sve veće značenje, jer povećavaju očekivani pobol, smrtnost i troškove liječenja osnovne bolesti (10).

Učestalost i tipovi intrahospitalnih infekcija nesumnjivo ovise o mnogim faktorima profila bolnice, imunološkog stanja oboljelih, bolničke higijene, obučenosti osoblja, usvojene ili neusvojene doktrine primjene antibiotika u preventivne i kurativne svrhe itd. (9).

Najčešće bolničke infekcije općenito su infekcije mokraćnog sustava, pneumonije, infekcije kirurških rana i septe. Poznato je da neki odjeli i jedinice unutar bolnice (jedinice intenzivnog liječenja i njege), te neki bolesnici (imunokompromitirani) imaju više bolničkih infekcija, pa su to i područja posebno značajna u prevenciji infekcija (10).

U jedinicama intenzivnog liječenja intrahospitalne infekcije su prosječno 5-10 puta učestalije u usporedbi s drugim bolničkim odjelima. Učestalost intrahospitalnih infekcija nastalih kao posljedica primjene metoda intenzivnog liječenja u JIL-u iznosi 19 % (11). Incidencija infekcija je različita i specifična prema pojedinoj vrsti JIL-a (2-49 %) (11). Najčešće su kateter septe povezane s primjenom centralnog venskog katetera, pneumonije povezane s primjenom mehaničke ventilacije, infekcije urinarnog trakta kao posljedice uvedenog urinarnog katetera i infekcije pridružene kirurškim ranama (11).

Čimbenici koji predisponiraju infekciju bolesnika u JIL-u:

-bolesnik: akutne i kronične bolesti, intubacija, multipli kateteri, imunosupresija, malnutricija, porast pH želuca, ekstremi dobi, uporaba široko spektralnih antibiotika

-okolina: oportunistički mikroorganizmi, kontaminacija prostora, brza izmjena bolesnika (2).

1.5. Porijeklo intrahospitalnih infekcija

Prema svom porijeklu, bolničke infekcije mogu biti endogene i egzogene. Endogene infekcije su izazvane mikroflorom samog bolesnika, dok su egzogene infekcije uzrokovane mikroorganizmima iz bolničke sredine: drugi bolesnici, zdravstveno osoblje, posjetitelji, bolnički prostor, medicinski instrumenti i oprema. Posebna se pažnja pri izučavanju

intrahospitalnih infekcija pridaje tzv. primarnim bakterijemijama koje se uglavnom vezuju za katetere ili tubuse, odnosno izvor infekcije se nalazi na koži pacijenata, bolničkog osoblja ili rijeđe u vanjskoj sredini (9).

1.6. Putovi prijenosa

Specifično za intrahospitalne infekcije je prijenos infekcije putem:

- dijagnostičkih procedura: endoskopije, laparoskopije, biopsije, lumbalne punkcije
- terapijskih procedura: plasiranje katetera, tubusa, mehanička ventilacija, hemodijaliza, injekcije (i.m., i.v.), kontaminirane infuzijske otopine
- transfuzijama krvi i njenih derivata
- transplantacijom organa i tkiva (9).

1.7. Kliničke značajke bolničkih infekcija

Temeljni klinički znak bolničke infekcije jest novonastala vrućica u hospitaliziranog bolesnika. Drugi za infekciju karakteristični simptomi mogu i izostati ili biti potisnuti osnovnom bolešću. Klinička obrada hospitaliziranog bolesnika s vrućicom treba uključiti iscrpnu anamnezu i procjenu kliničkoga statusa, te podatke o duljini hospitalizacije, osnovnoj bolesti, dijagnostičkim i terapijskim zahvatima, intravenskim kateterima, urinarnom kateteru, prethodnoj primjeni antibiotika, kao i poznavanju najčešćih uzročnika infekcija na dotičnom odjelu (9).

Bakterijemija označava prisutnost bakterija u krvnoj struji. Smatra se da će infekcije krvi biti odgovorne za prosječno dva tjedna dulji boravak u bolnici. Važno je istaknuti da se stope nozokomijalnih infekcija krvi mijenjaju u skladu s najmanje pet makroepidemioloških čimbenika:

- ovisno o vrsti populacije koja se prima u bolnicu
- veličini i vrsti bolnice.
- godini istraživanja

-duljini boravka u bolnici

-smještaju unutar same bolnice (10).

Nozokomijalne infekcije krvi pojavljuju se s većom učestalošću u jedinicama intenzivnog liječenja u odnosu prema njihovoj pojavi na standardnim odjelima. Duljina boravka u jedinici intenzivnog liječenja i invazivne intervencije i postupci pokazuje visoko pozitivnu korelaciju sa stopama nozokomijalnih bakterijemija (10).

SIRS (sindrom sustavnog upalnog odgovora) nastaje uz dva pozitivna kriterija od navedenih:

-tjelesna temperatura >38 ili $<36^{\circ}\text{C}$

-srčani otkucaji > 90 /min

-frekvencija disanja > 20 /min ili $\text{PaCO}_2 < 4,2$ kPa (32 mm Hg)

-leukociti $> 12.000/\text{mm}^3$ ili $< 4.000 \text{ mm}^3$, ili $>10\%$ nezrelih neutrofila (2).

Sepsa je SIRS uz dokazanu infekciju, teška sepsa jest sepsa uz multiorgansku disfunkciju, a septički je šok teška sepsa praćena refraktornom hipotenzijom (2).

Sepsa ostaje glavni uzrok smrtnosti na JIL-u. Proteklih 15 godina mogao se vidjeti ujednačeniji svjetski pristup kontroli sepse, teške sepse, i septičkog šoka. Prepoznavanje ranih simptoma ostaje glavni ključ uspjeha, kao i pronalaženje izvora infekcije, davanje antibiotika širokog spektra i nadoknada tekućine (12).

Najčešći su uzročnici sepse gram-negativni mikroorganizmi (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Pseudomonas*), potom slijede stafilocoki, enterokoki, streptokoki, anaerobi pa kandida (2).

Istraživanja iz SAD-a ističu kako je incidencija sepse uzrokovane gram pozitivnim organizmima porasla, i postala učestala gotovo kao ona uzrokovana gram negativnim organizmima. Uzrok tome je vjerojatno sve veće korištenje invazivnih postupaka, porast intrahospitalnih infekcija, kao i češća upotreba antibiotika širokog spektra što s vremenom dovodi do bakterijske rezistencije (13).

Ipak, Europsko istraživanje EPIC II (*European Prevalence of Infection in Intensive Care*) prijavilo je veći broj gram negativnih organizama u odnosu na gram pozitivne (62,2% prema 46,8%). Obrazac uzročnika je bio sličan kao i u prethodnim istraživanjima, a dominantni su bili *Staphylococcus aureus* (20,5%), *Pseudomonas species* (19,9%), *Enterobacteriaceae* (uglavnom *E. coli*, 16%), i gljive (19%). *Acinetobacter* se pojavljuje u 9% (14).

Opća je klinička značajka bolničkih infekcija ozbiljna težina bolesti i nerijetko loša prognoza. To je posljedica neotpornosti bolesnika, poglavito zbog osnovne bolesti, te posebnih bakterijskih uzročnika, najčešće višestruko otpornih na antibiotike. Zato se pri dijagnosticiranju i liječenju bolničkih infekcija stalno mora promišljati o posebnom stanju hospitaliziranog bolesnika, bolničkoj sredini, te dobro poznavati uzročnike tih infekcija i njihovu antimikrobnu osjetljivost (9).

Svrha je antimikrobne terapije ciljano pokrivanje da bi se spriječila rezistencija mikroorganizama (prije nalaza primijeniti antibiotike prema vjerojatnosti mogućeg uzročnika, a kasnije prema biogramu) (2).

1.8 .Najčešći uzročnici

Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) značajan je bolnički patogen u Hrvatskoj. Njegov udio u invazivnim infekcijama (izolati iz hemokultura) prati se u okviru projekta *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) od sredine 2001. godine. U tom je vremenu zabilježen porast udjela MRSA od 31,5% od svih *Staphylococcus aureus* izoliranih iz krvi u 2001. godini do 37,9% u 2006. godini. No, kad se pogledaju pojedinačne bolnice koje sudjeluju u projektu EARSS, tada vidimo da neke bolnice uopće nemaju MRSA ili se on javlja u vrlo niskom postotku, dok se u drugima javlja u postotku koji u pojedinom razdoblju prelazi čak 50% od svih izoliranih *S.aureus* iz krvi bolesnika (15).

Sojevi rezistentni na meticilin (MRSA) su istovremeno rezistentni na sve beta-laktamske antibiotike (osim novijih cefalosporina), a često pokazuju vezanu rezistenciju i na druge klase antibiotika. Udio MRSA sojeva je do 2010.g. iznosio više od 20%, a onda je, sljedeći trend pada MRSA u većini europskih zemalja, pao na 12% u 2013. i 2014.g. (25% u

2007. g., 26% u 2008. g., 21% u 2009. g., 16% u 2010. g., 14% u 2011. g., 13% u 2012. g., 12% u 2013.g. i 2014.g.) (15).

U Hrvatskoj i nadalje najveći problem predstavljaju multiplerezistentni nonfermentori *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* na karbapeneme je u laganom porastu, a na piperacilin/tazobaktam u laganom padu (15). Najnižu rezistenciju *Pseudomonas aeruginosa* pokazuje i dalje na cefepim i amikacin. Rezistencija na karbapeneme kod *Acinetobacter baumannii* se naglo proširila od 2008. do 2014. godine diljem Hrvatske a u porastu je i rezistencija na ampicilin/sulbaktam. Iako su registrirani pojedinačni izolati acinetobaktera i pseudomonasa rezistentni na kolistin, to se još ne prikazuje kao postotak rezistencije (15).

Infekcije gljivama, posebno kandidom odgovorne su za 9-12% infekcija krvotoka, i 4. su najčešći uzrok nozokomijalne infekcije pacijenata JIL-a u SAD-u, a 6. ili 7. u Europi (16).

Leon i suradnici govore kako je veliki dio pacijenata JIL-a koloniziran s *Candida* sp., ali samo 5-30% razvije tešku kandidijazu (17).

Invazivnu kandidijazu i kandidemiju teško je predvidjeti i rano dijagnosticirati, i to ostaje veliki izazov, a mikrobiološki rezultati često se pojave kasno kada je infekcija već u tijeku. U pokušaju smanjena smrtnosti povezane s infekcijom kandidom, životno ugroženim pacijentima se daje empirijska antifungalna terapija što vodi prekomjernoj potrošnji tih lijekova (16).

2.CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA

2.1.Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je retrospektivnom analizom utvrditi najčešće izolate iz hemokulture i njihovu osjetljivost na pojedine antibiotike u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u godini 2015. kako bi se na temelju prethodne, u sljedećoj godini mogla odrediti empirijska terapija.

2.2.Hipoteze

1.Očekuje se veći postotak gram negativnih u odnosu na gram pozitivne bakterija u izolatima iz hemokultura JIL-a KBC-a Split.

2.Očekuje se značajan udio gljiva kao uzročnika septičkih stanja JIL-a KBC-a Split.

3. MATERI JAL I METODE

3.1.Vrsta istraživanja

Prema podjeli biomedicinskih istraživanja (18), provedeno istraživanje je prema razini temeljno (povećava znanje i razumijevanje područja), prema intervenciji opažajno (istraživač ne utječe na ispitanike), prema obradi podataka opisno (opisana je učestalost određenih svojstava i osobine uzorka na tumačenje podataka). Unutar skupine opažajnih istraživanja ovo istraživanje bi bilo retrospektivno, odnosno povijesno kohortno, budući da su kohorte populacija koja ima zajedničko obilježje podvrgnutosti određenoj medicinskoj proceduri, što je liječenje u JIL-u, oblikovane u određenom trenutku u povijesti iz medicinske dokumentacije.

3.2.Ustroj i protokol istraživanja

Istraživanje je provedeno retrospektivnom analizom iz medicinske dokumentacije pismohrane Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split.

Istraživanje je provedeno u nekoliko koraka:

- 1.Prikupljanje podataka za cijelu populaciju
- 2.Grupiranje podataka te tabelarno i grafičko prikazivanje
- 3.Statistička analiza i tumačenje rezultata

3.3.Subjekti istraživanja

Subjekti istraživanja bili su svi pacijenti s pozitivnim hemokulturama u JIL-u KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2015. godine.

Prikupljeni podatci za svakog pacijenta uključivali su: ime i prezime, matični broj bolesnika, godinu rođenja, dijagnozu, izolat pronađen u hemokulturi, te osjetljivost izolata na pojedine antibiotike.

3.4.Statistička analiza

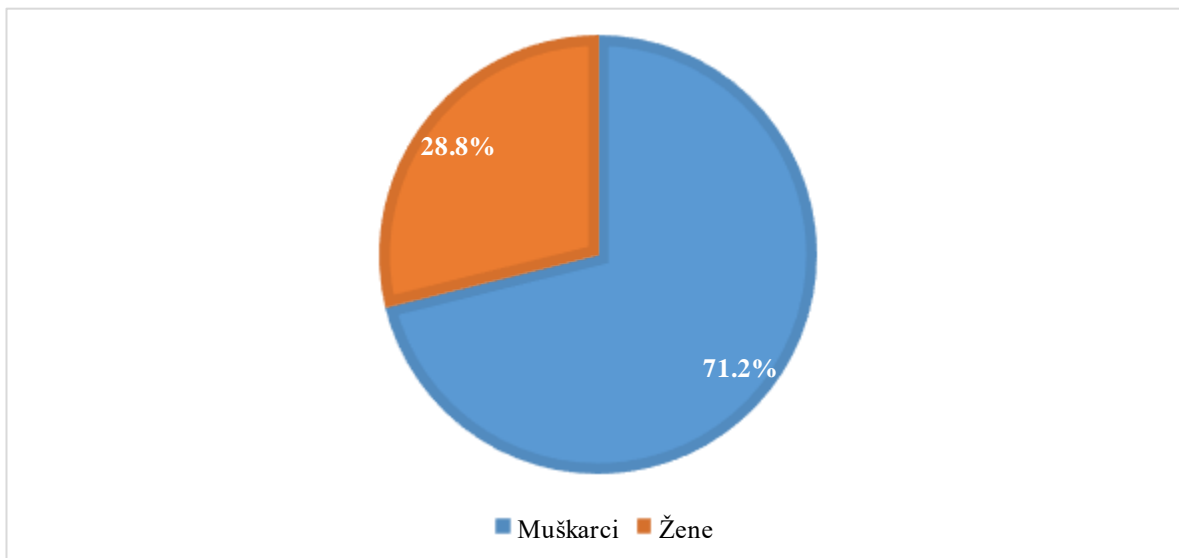
Baza podataka i statistička analiza podataka rađeni su u programu MS Excel. U istom programu rađene su statističke analize, kao sređivanje i grupiranje podataka te grafičko prikazivanje. Deskriptivna statistika dobi pacijenata obuhvaćenih uzorkom izračunata je uz pomoć programa SPSS.

4. REZULTATI

4.1. Opći podatci o dobi i spolu

Uzorak su činila ukupno 104 pacijenta i 217 izolata iz hemokultura.

Slika 1 prikazuje strukturu uzorka po spolu.



Slika 1. Struktura pacijenata po spolu

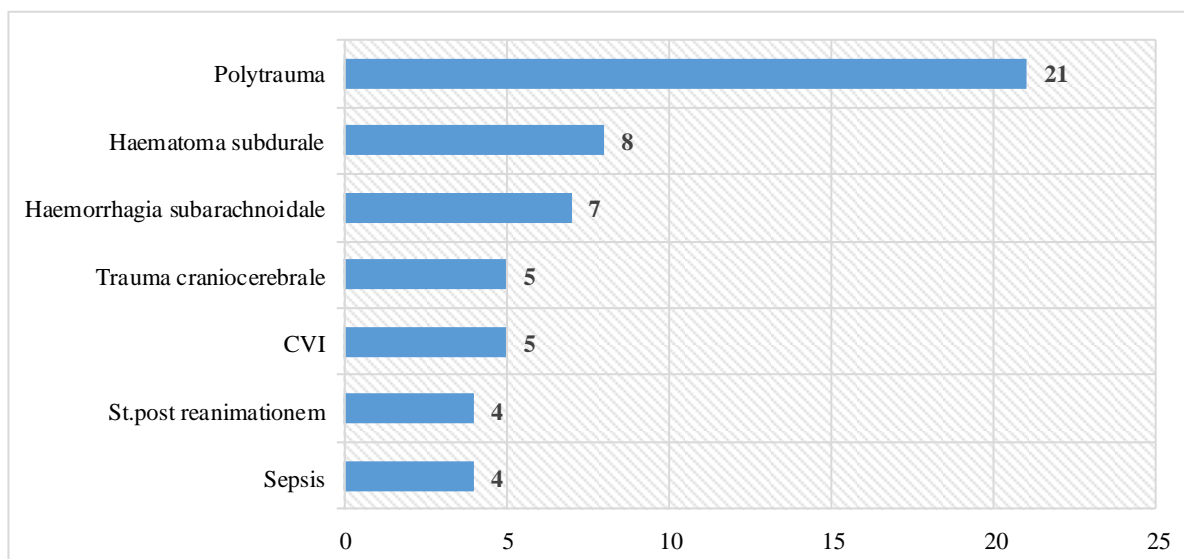
Može se uočiti da je zastupljenost muškaraca veća, njih je u uzorku ukupno bilo 71,12% dok je žena 28,8%. Deskriptivna statistika dobi pacijenata (u trenutku provođenja istraživanja, dakle tijekom 2015. godine) prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1. Deskriptivna statistika dobi pacijenata obuhvaćenih uzorkom

N	104
Aritmetička sredina	59,69
Medijan	62,50
Mod	73
Std. devijacija	18,404
Raspon	74
Minimum	19
Maksimum	93
Percentili	
25	51,00
50	62,50
75	74,00

Prosječna dob svih pacijenata je približno 60 godina (59,69), a medijan iznosi 62,50 godina. Najučestalija vrijednost godina koja se pojavljuje u skupu pacijenata je 73 godine. Najmanja vrijednost iznosi 19 godina, najveća 93 pa je raspon godina u uzorku 74 godine.

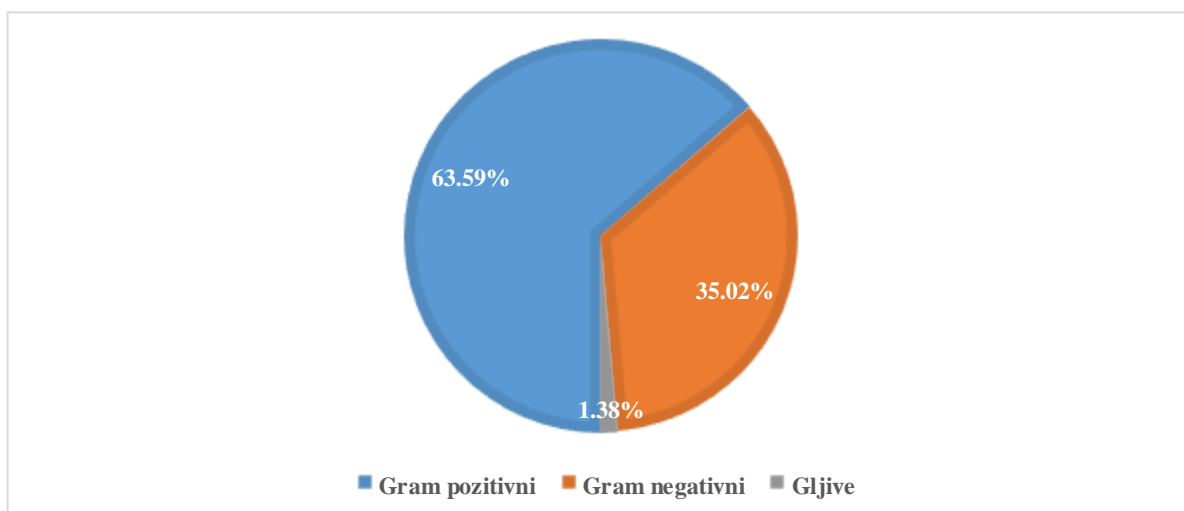
4.2. Pregled najčešćih dijagnoza



Slika 2. Najčešće dijagnoze

Najčešće dijagnoze pacijenata prikazane su na Slici 2. U najvećem broju, čak 21, bila je riječ o višestrukim ozljedama (politrauma) (4).

4.3. Raspodjela izoliranih mikroorganizama



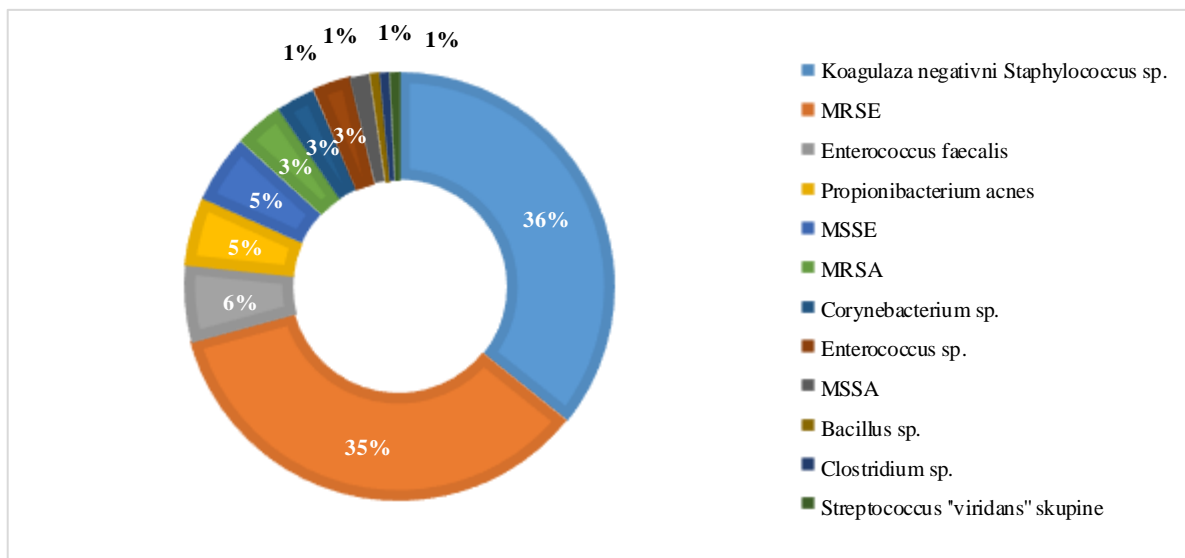
Slika 3. Raspodjela izoliranih mikroorganizama (%)

Kada je u pitanju struktura izolata, najviše je gram pozitivnih bakterija, njih je 63,59%. Gram negativnih bakterija ima 35,02% dok su gljive zastupljene s tek 1,38% (slika 3).

Tablica 2. Broj i udio pojedinih izolata iz skupina gram pozitivnih, gram negativnih bakterija i gljiva

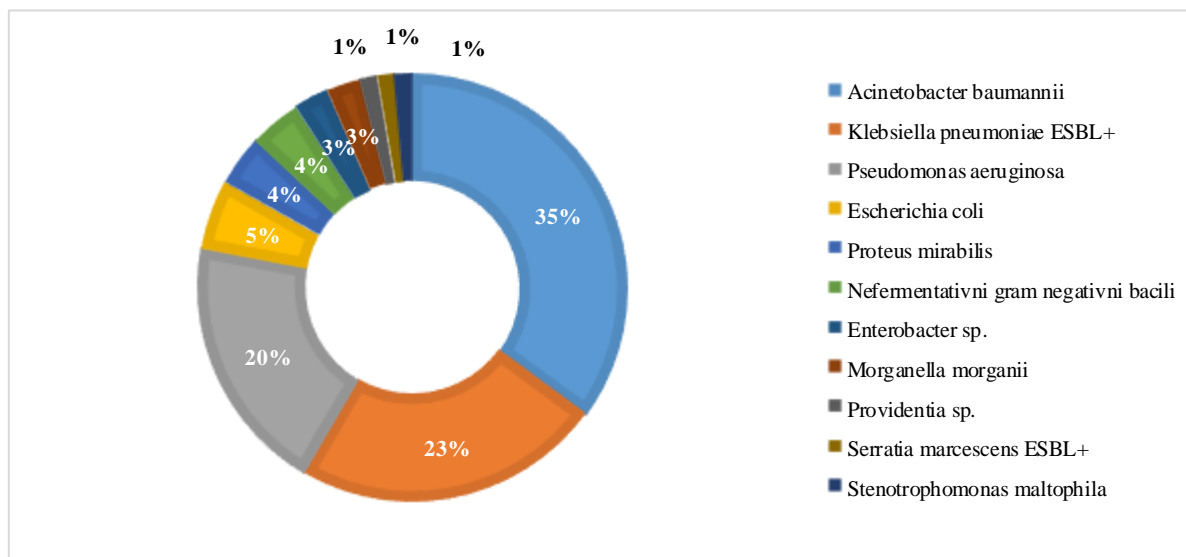
MIKROORGANIZAM	N	%
Gram pozitivne bakterije	138	63,13%
Koagulaza negativni <i>Staphylococcus</i> sp.	49	22,58%
MRSE	48	22,12%
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	3,69%
<i>Propionibacterium acnes</i>	7	3,23%
MSSE	7	3,23%
MRSA	5	2,30%
<i>Corynebacterium</i> sp.	4	1,84%
<i>Enterococcus</i> sp.	4	1,84%
MSSA	2	0,92%
<i>Bacillus</i> sp.	1	0,46%
<i>Clostridium</i> sp.	1	0,46%
<i>Streptococcus</i> "viridans" skupine	1	0,46%
Gram negativne bakterije	76	35,48%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	27	12,44%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	18	8,29%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	6,91%
<i>Escherichia coli</i>	4	1,84%
<i>Proteus mirabilis</i>	3	1,38%
Nefermentativni gram negativni bacili	3	1,38%
<i>Enterobacter</i> sp.	2	0,92%
<i>Morganella morganii</i>	2	0,92%
<i>Providentia</i> sp.	1	0,46%
<i>Serratia marcescens</i> ESBL+	1	0,46%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,46%
Gljive	3	1,38%
<i>Candida parapsilosis</i>	2	0,92%
<i>Candida albicans</i>	1	0,46%

U Tablici 2 može se vidjeti detaljna struktura svih izolata po skupinama. U ukupnoj strukturi najviše su zastupljeni koagulaza negativni *Staphylococcus* sp. (22,58%) i MRSE (22,12%) te *Acinetobacter baumannii* (12,44%).



Slika 4. Struktura gram pozitivnih bakterija

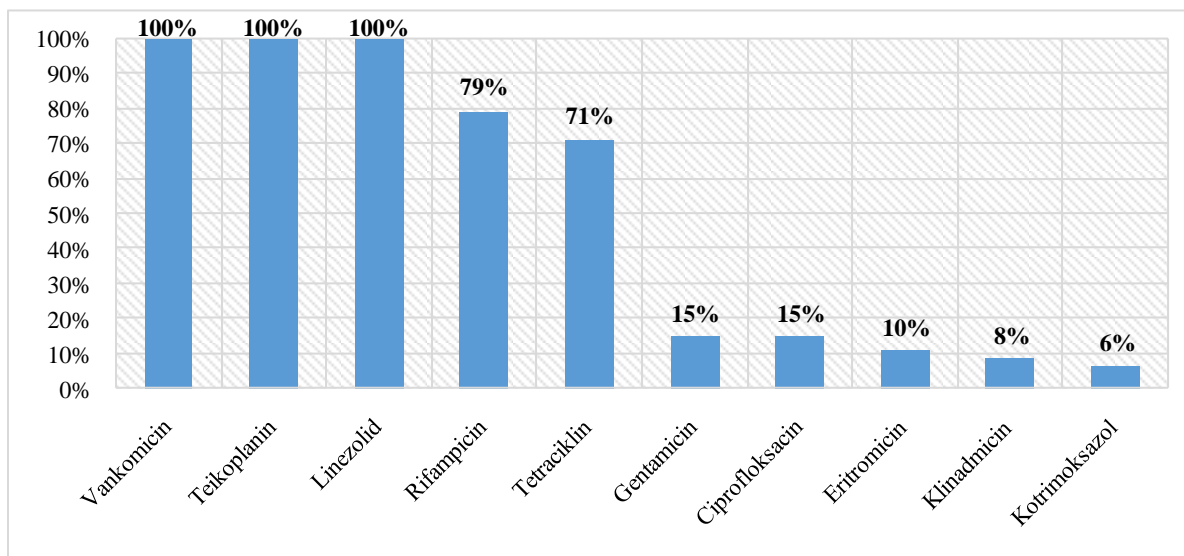
Promatrajući strukturu gram pozitivnih bakterija na Slici 4, vidimo da su najviše zastupljeni koagulaza negativni *Staphylococcus* sp. i MRSE koji čine preko 70% ukupno izoliranih gram pozitivnih bakterija. Slijede *Enterococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes* i MSSE.



Slika 5. Struktura gram negativnih bakterija

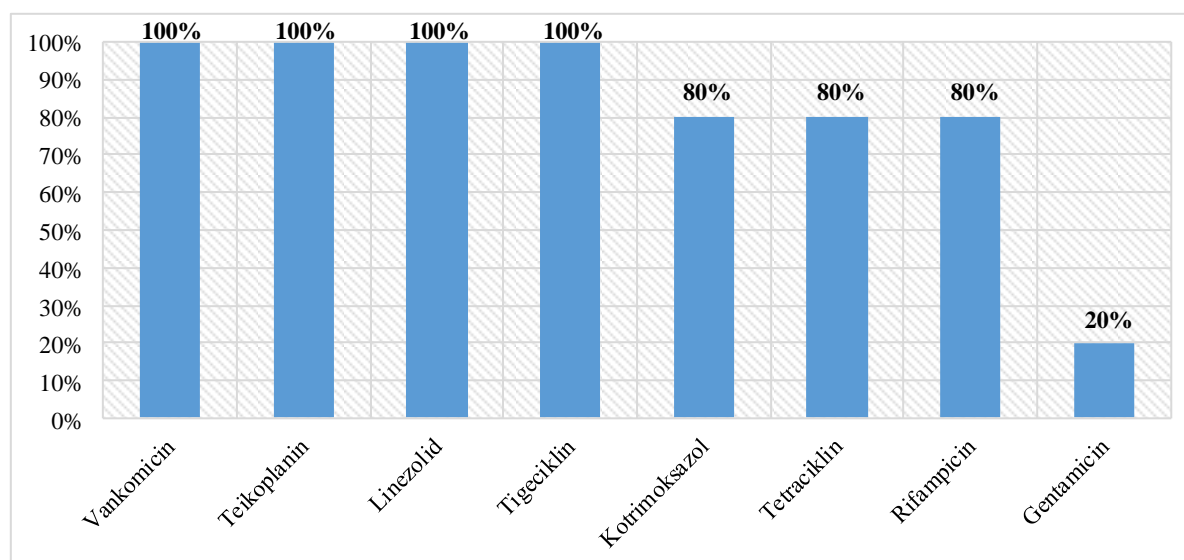
U strukturi gram negativnih bakterija dominiraju *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ i *Pseudomonas aeruginosa* dok su ostale bakterije u manjini (slika5).

4.4. Osjetljivost gram pozitivnih bakterija na antibiotike



Slika 6. Osjetljivost *MRSE* na lijekove

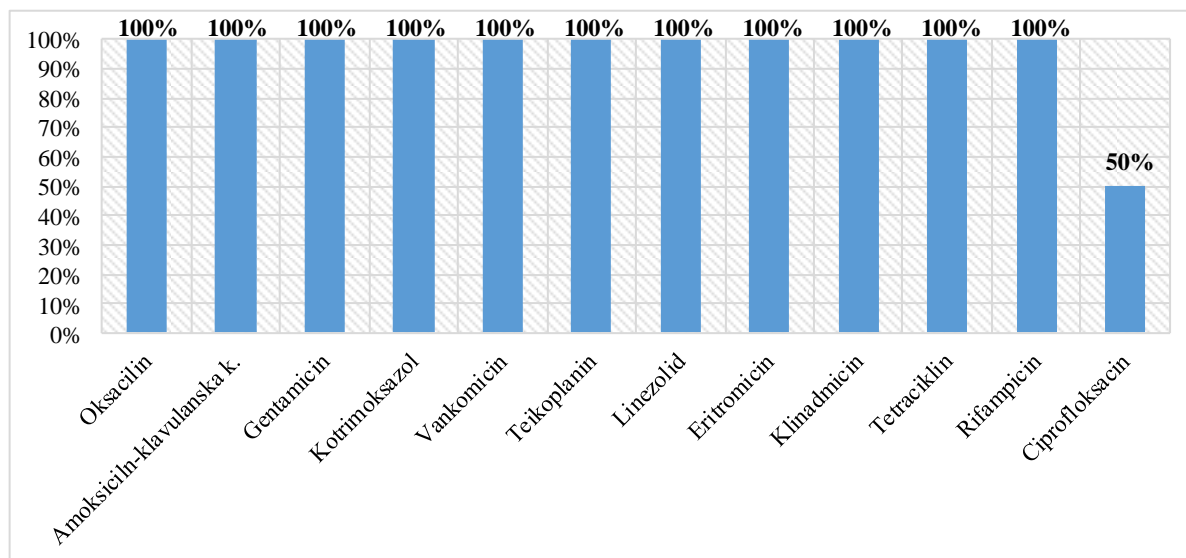
MRSE (Meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis*) je jedan od najčešćih izolata pojavio se 48 puta. Osjetljivost *MRSE* na vankomicin, teikoplanin i linezolid bila je u 100% slučajeva. Vrlo dobro djelovanje imali su i rifampicin (79%) te tetraciklin (71% slučajeva). Na ostale antibiotike *MRSE* je bio osjetljiv u 15% i manje slučajeva (slika 6).



Slika 7. Osjetljivost *MRSA* na lijekove

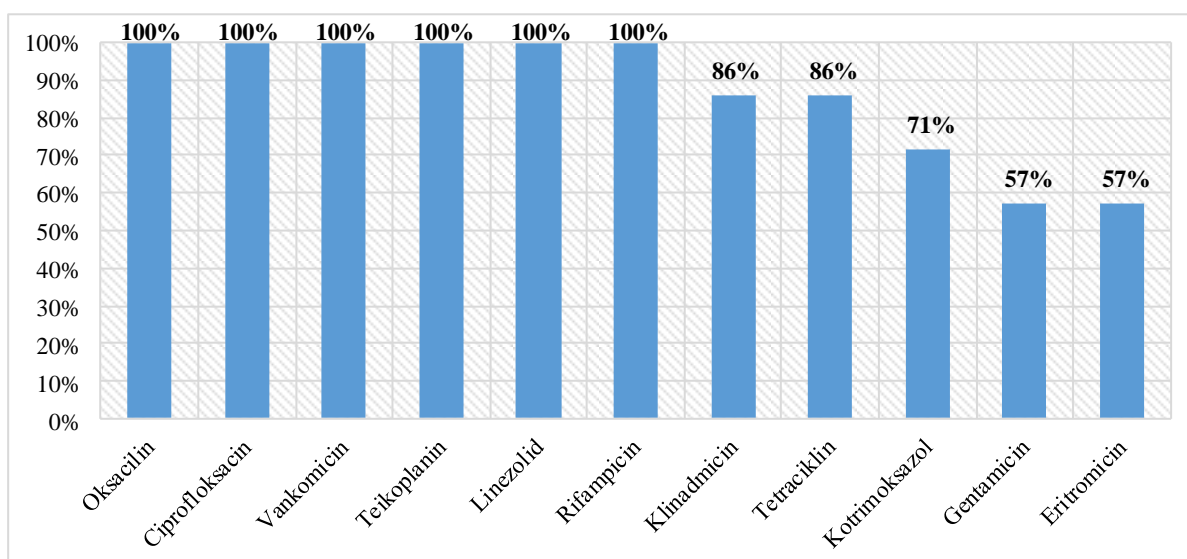
MRSA (Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*) se pojavio 5 puta te je bio osjetljiv na ukupno osam antibiotika od čega je polovica djelovala 100%-tno (vankomicin,

teikoplanin, linezolid, tigeciklin). Na kotrimoksazol, tetraciklin, rifampicin je bio osjetljiv u 80% slučajeva, a na gentamicin u samo 20% slučajeva (slika 7).



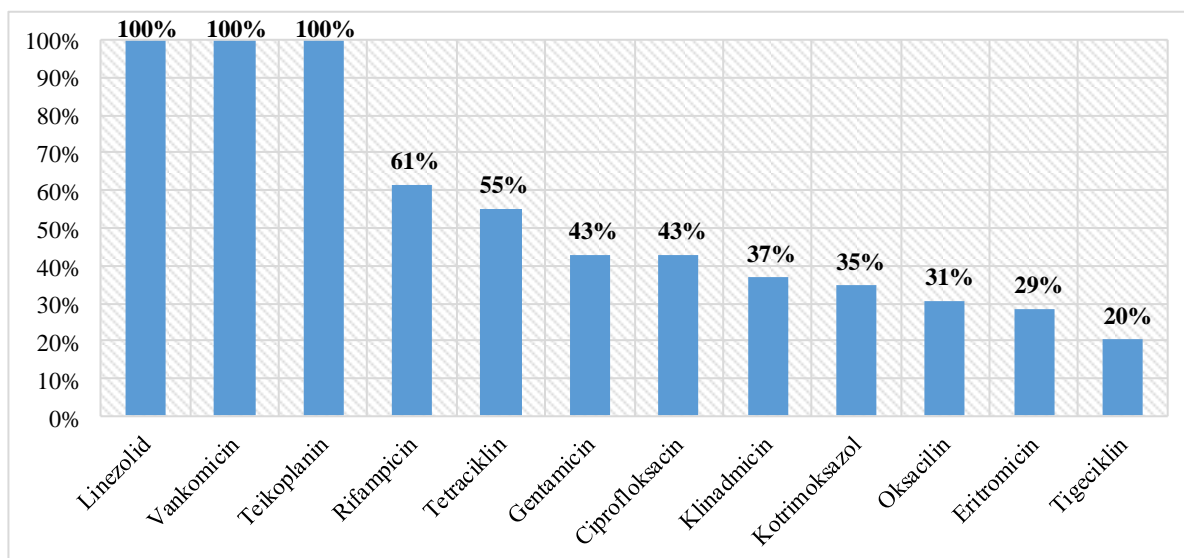
Slika 8. Osjetljivost *MSSA* na antibiotike

MSSA (Meticilin-osjetljiv *Staphylococcus aureus*) bio je prisutan 2 puta te je na čak jedanaest lijekova pokazao osjetljivost: oksacilin, amoksisilin-klavulanska kiselina, gentamicin, kotrimoksazol, vankomicin, teikoplanin, linezolid, eritromicin, klinadmicin, tetraciklin, rifampicin (slika 8).



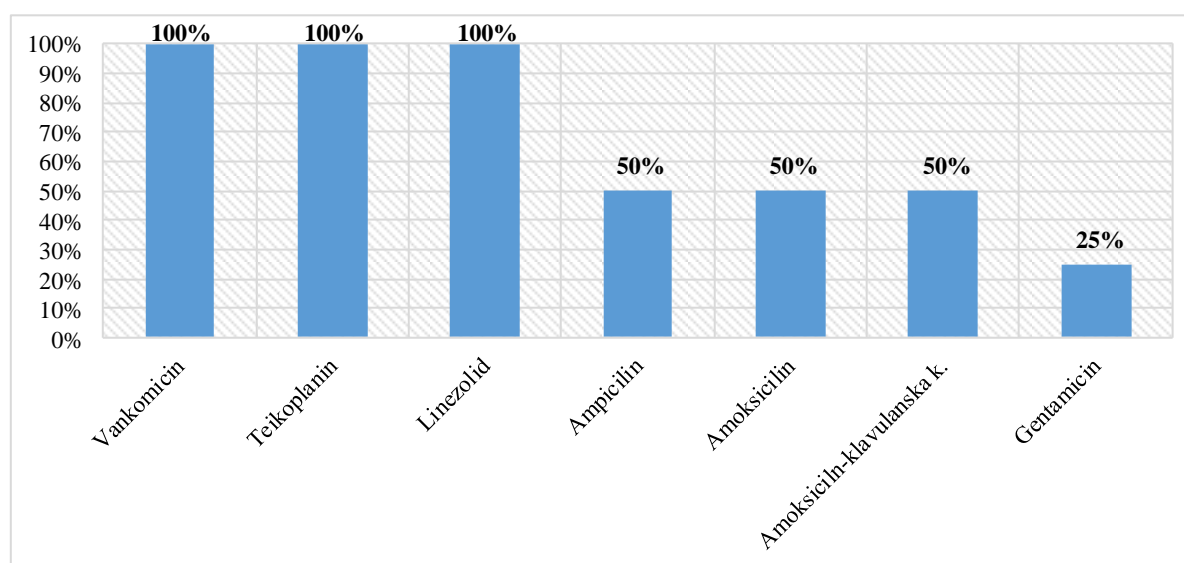
Slika 9. Osjetljivost *MSSE* na antibiotike

MSSE (Meticilin-osjetljiv *Staphylococcus epidermidis*) izolat bio je prisutan 7 puta i pokazao je osjetljivost na oksacilin, ciprofloksacin, vankomicin, teikoplanin, linezolid i rifampicin u svim slučajevima. Visoka osjetljivost bila je i na klinadmicin te tetraciklin (86% slučajeva (slika 9).



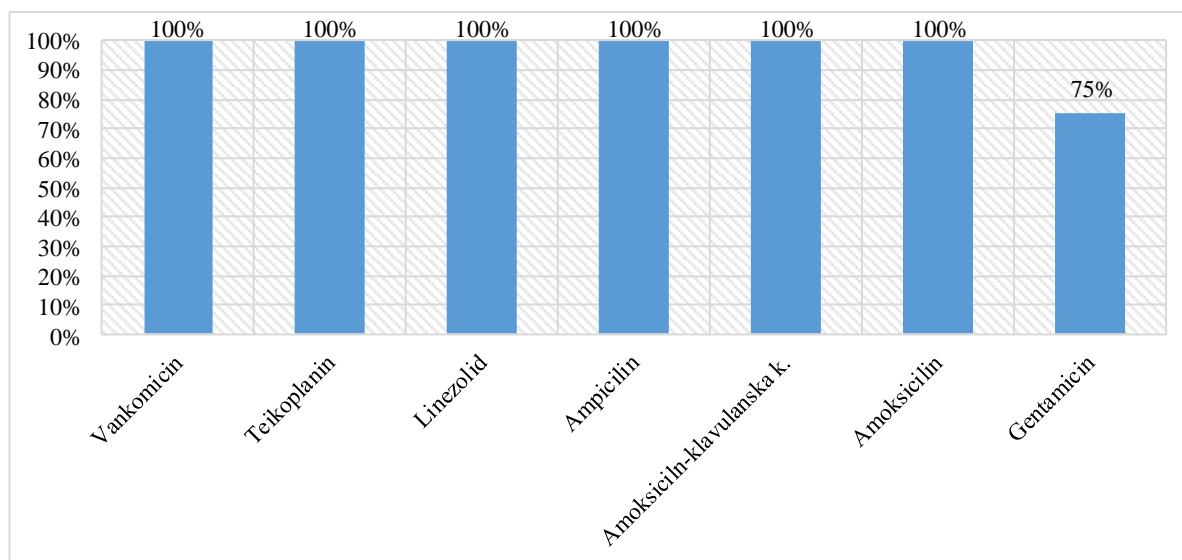
Slika 10. Osjetljivost *Koagulaza negativni Staphylococcus sp.* na antibiotike

Najčešći izolat s ukupno 49 pojavljivanja bio je Koagulaza negativni *Staphylococcus sp.*. U 100% slučajeva pokazao je osjetljivost na linezolid, vankomicin i teikoplanin. U preko 50% slučajeva djelovali su rifampicin (61%), tetraciklin (55%) i gentamicin (43%) dok se osjetljivost na ostale antibiotike kretala u intervalu između 20% i 43% (slika 10).



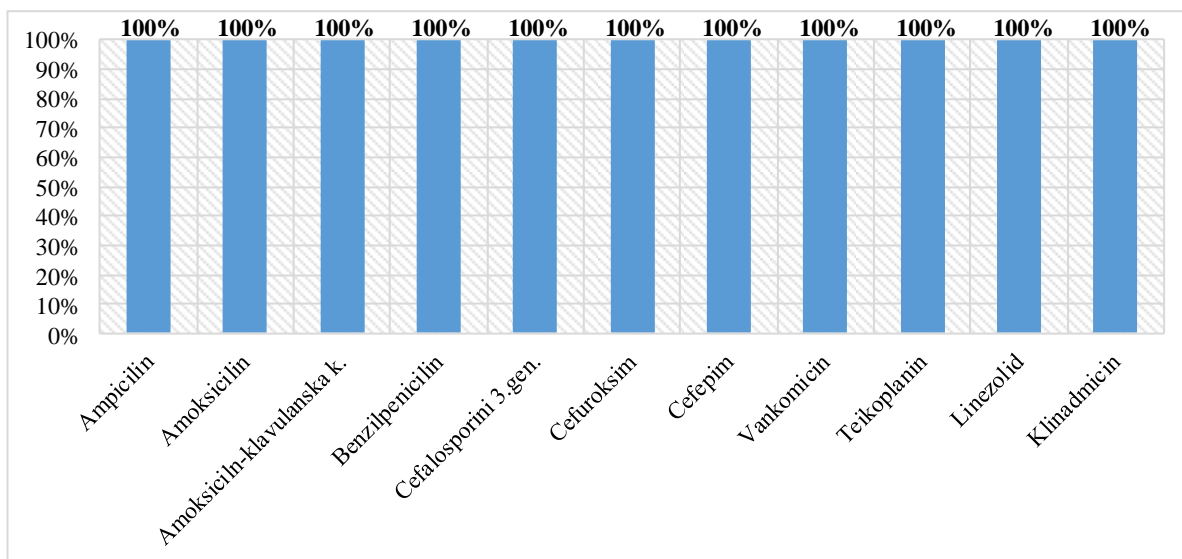
Slika 11. Osjetljivost *Enterococcus sp.* na antibiotike

Na *Enterococcus sp.* koji se pojavio 4 puta su djelovali vankomicin, teikoplanin i linezolid u svim slučajevima kao što se može vidjeti na Slici 11.



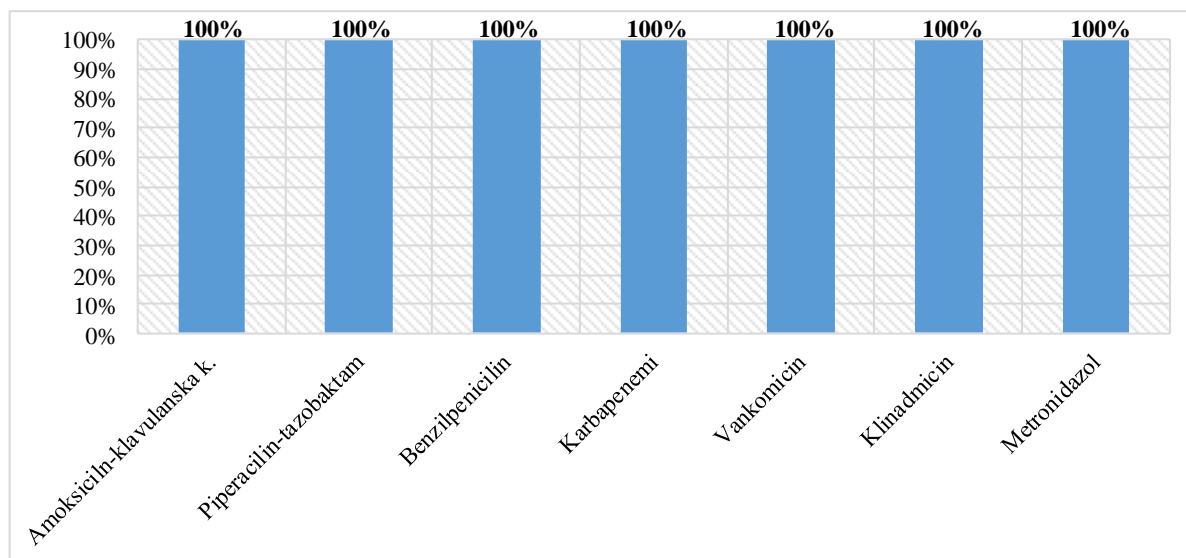
Slika 12. Osjetljivost *Enterococcus faecalis* na antibiotike

Iduća analizirana gram pozitivna bakterija je *Enterococcus faecalis* koja se pojavila ukupno 8 puta. Može se uočiti da su na ovu bakteriju najbolje djelovali vankomicin, teikoplanin i linezolid, ampicilin i amoksicilin-klavulanska kiselina te amoksicilin (100% slučajeva) (slika 12).



Slika 13. Osjetljivost *Streptococcus "viridans" skupine* na antibiotike

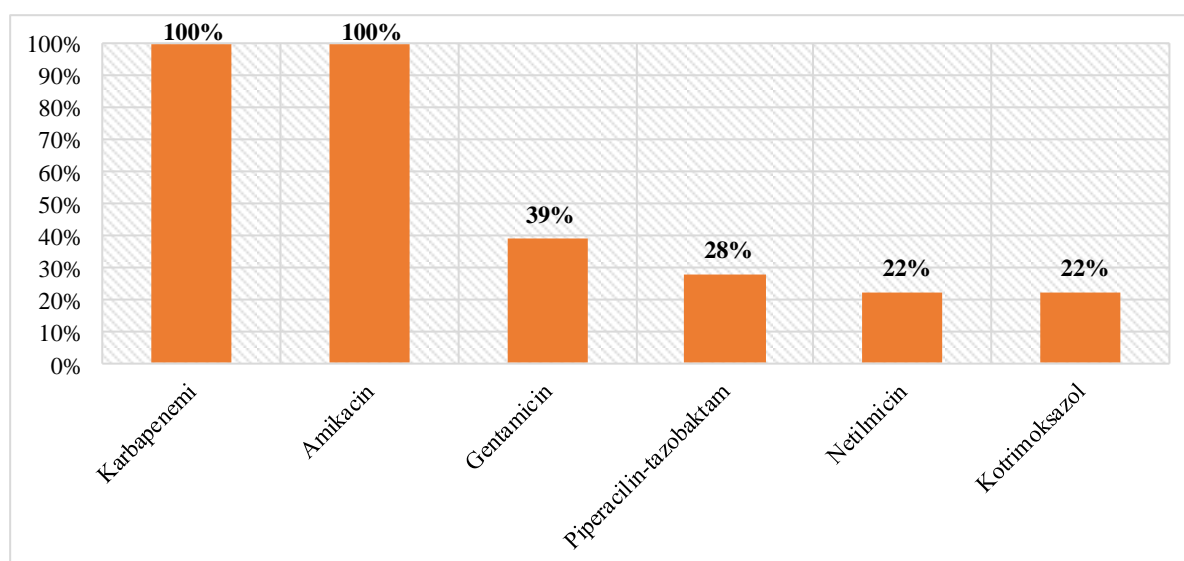
Streptococcus "viridans" skupine se pojavio jednom i pokazao je osjetljivost od 100% na sve testirane antibiotike (slika 13).



Slika 14. Osjetljivost *Clostridium sp.* na antibiotike

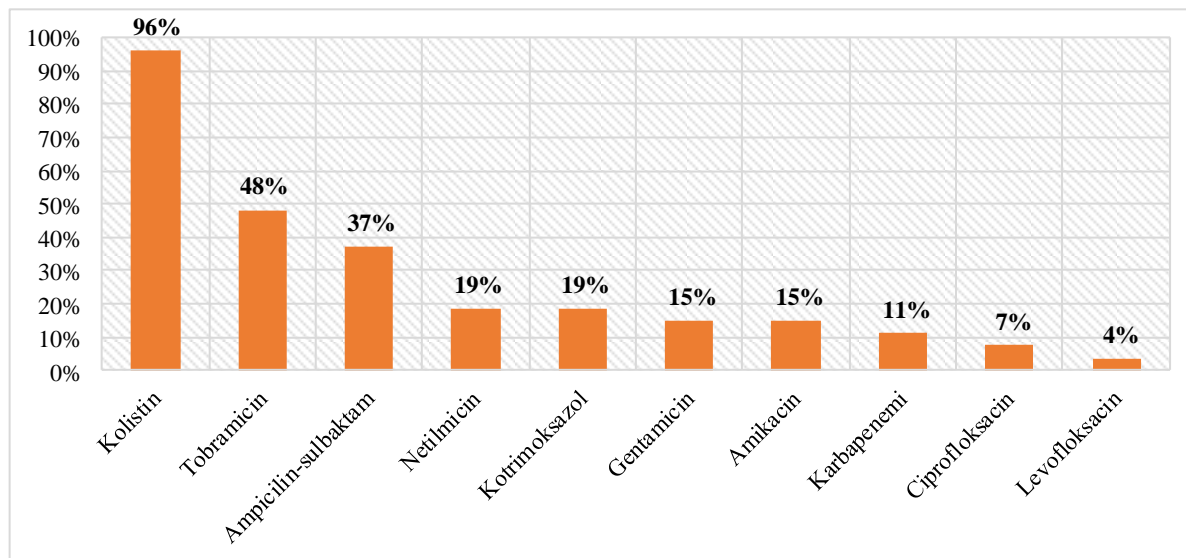
Kako se može vidjeti iz Slike 14, izolat *Clostridium sp.* (koji se pojavio jednom) je bio osjetljiv na amoksisilin-klavulansku kiselinu, piperacilin-tazobaktam, benzilpenicilin, karbapeneme, vankomicin, klinadmicin i metronidazol.

4.5. Osjetljivost gram negativnih bakterija na antibiotike



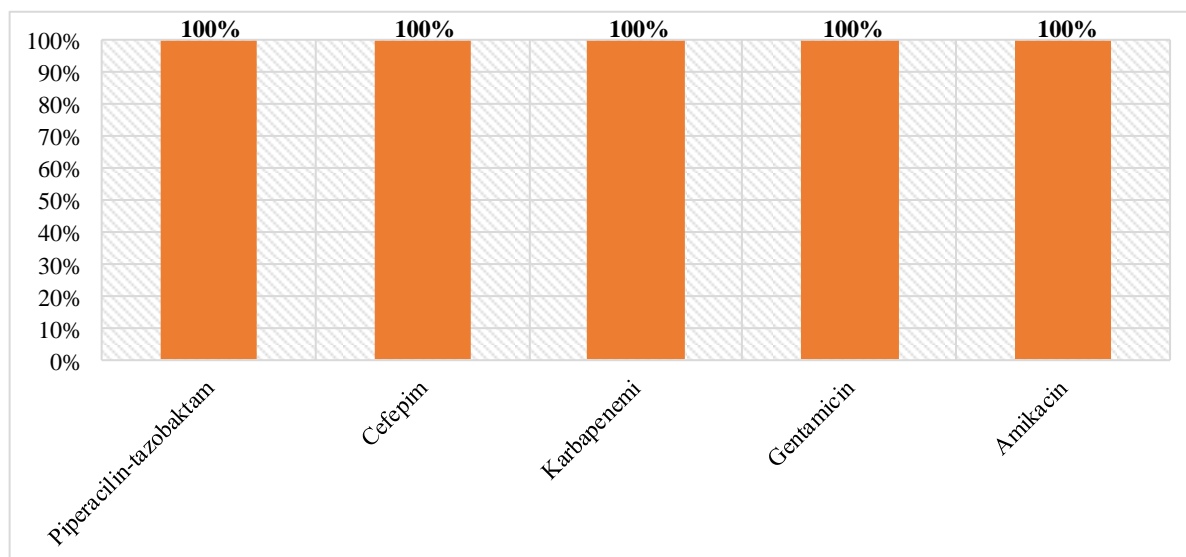
Slika 15. Osjetljivost *Klebsiella pneumoniae ESBL+* na antibiotike

Na Slici 15 prikazana je osjetljivost *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ na antibiotike. Ovaj izolat se pojavio 18 puta i stopostotno je bio osjetljiv na karbapeneme i amikacin. Osjetljivost na preostale antibiotike se kretala u rasponu od 22% do 39%.



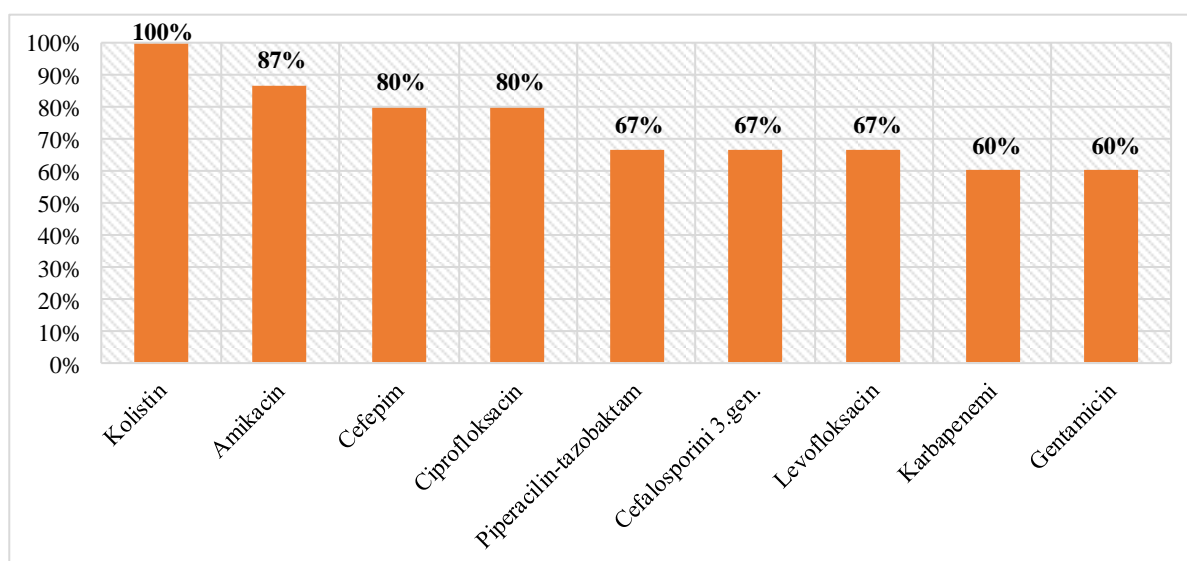
Slika 16. Osjetljivost *Acinetobacter baumannii* na antibiotike

Izolat *Acinetobacter baumannii* bio je najviše prisutan među gram negativnim bakterijama, ukupno 27 puta. Najveću osjetljivost pokazao je na kolistin i to u 96% slučajeva. Na tobramicin je bio osjetljiv u 48% slučajeva, na ampicilin-sulbaktam u 37% slučajeva, a na sve ostale antibiotike u manje od 20% slučajeva (slika 16).



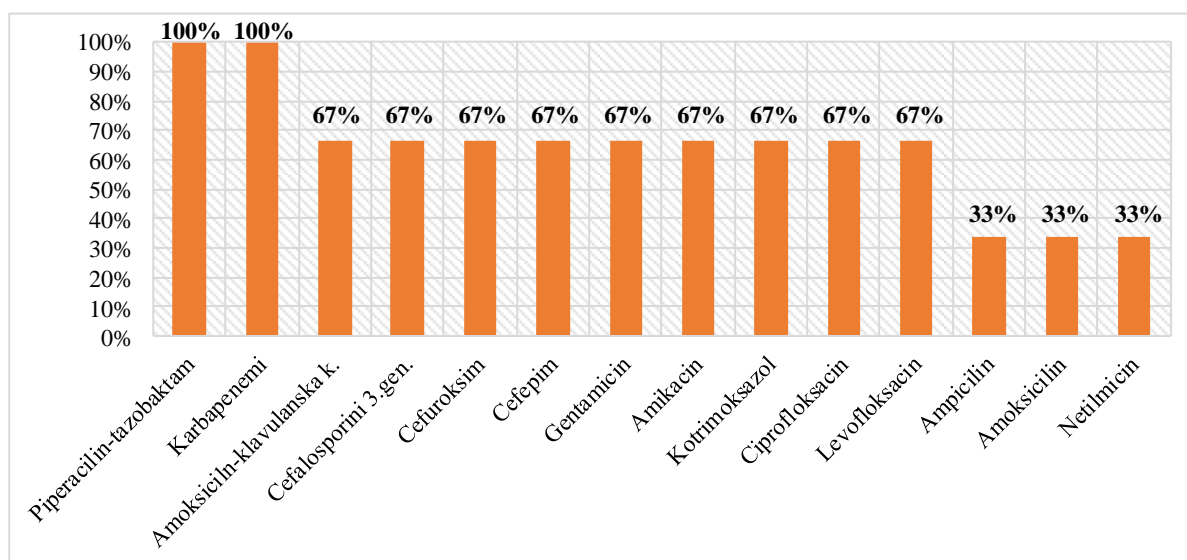
Slika 17. Osjetljivost *Providencia sp.* na antibiotike

Providencia sp. pojavila se jednom i bila je osjetljiva na sljedeće antibiotike: piperacilin-tazobaktam, cefepim, karbapenemi, gentamicin i amikacin (slika 17).



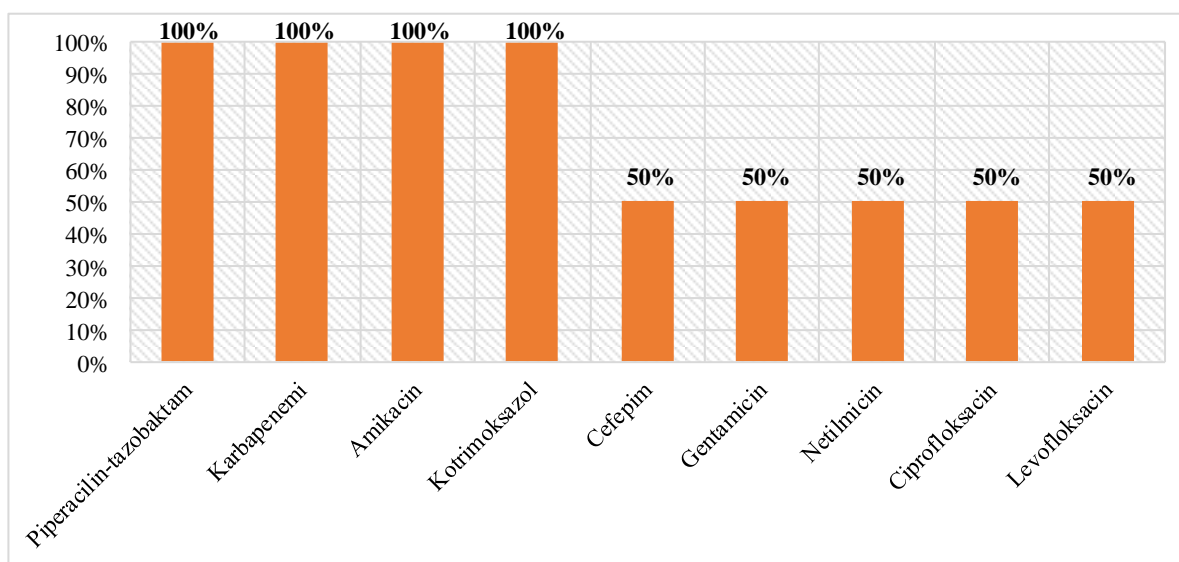
Slika 18. Osjetljivost *Pseudomonas aeruginosa* na antibiotike

Pseudomonas aeruginosa treća je najčešća gram negativna bakterija s pojavnosću od 15 puta. Sa Slike 18 se uočava da je u svim slučajeva ovaj izolat bio osjetljiv na kolistin. Na amikacin je pokazao osjetljivost u 87% slučajeva, a na cefepim i ciprofloksacin u 80% slučajeva. Piperacilin-tazobaktam, cefalosporini treće generacije i levofloksacin su bili osjetljivi u 67%, a karbapenemi i gentamicin u 60% slučajeva.



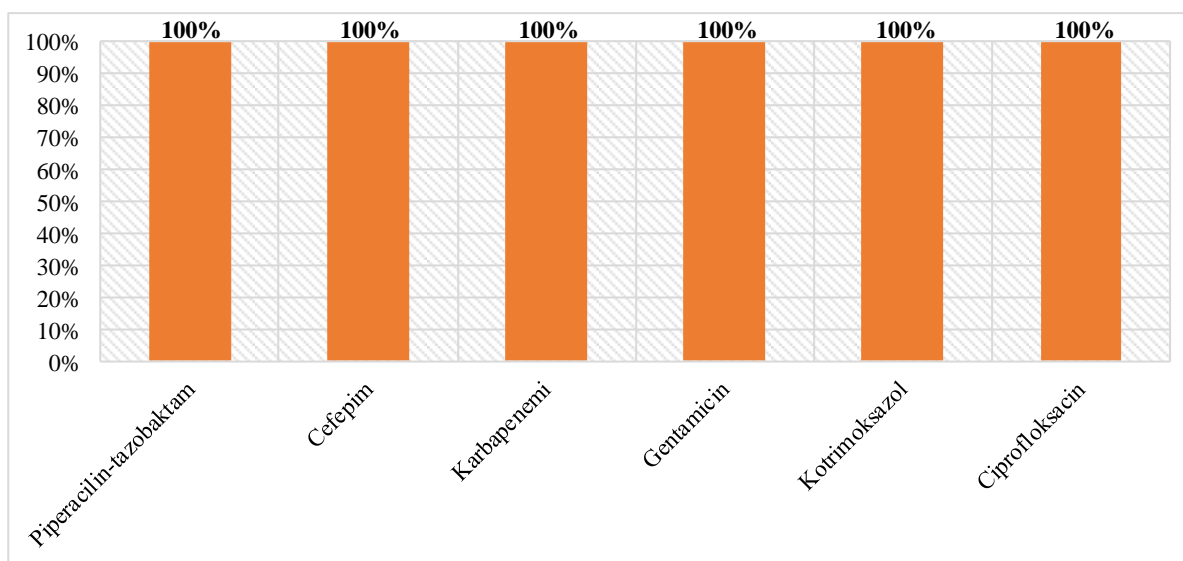
Slika 19. Osjetljivost *Proteus mirabilis* na antibiotike

Antibiotici koji su pokazali 100%-tnu učinkovitost na *Proteus mirabilis* su piperacilin-tazobaktam i karbapenemi. U dvije trećine slučajeva učinkoviti su bili slijedeći lijekovi: amoksisicilin-klavulanska kiselina, cefalosporini treće generacije, cefuroksim, cefepim, gentamicin, amikacin, kotrimoksazol, ciprofloksacin i levofloksacin, a u jednoj trećini situacija: ampicilin, amoksisicilin te netilmicin (slika 19).



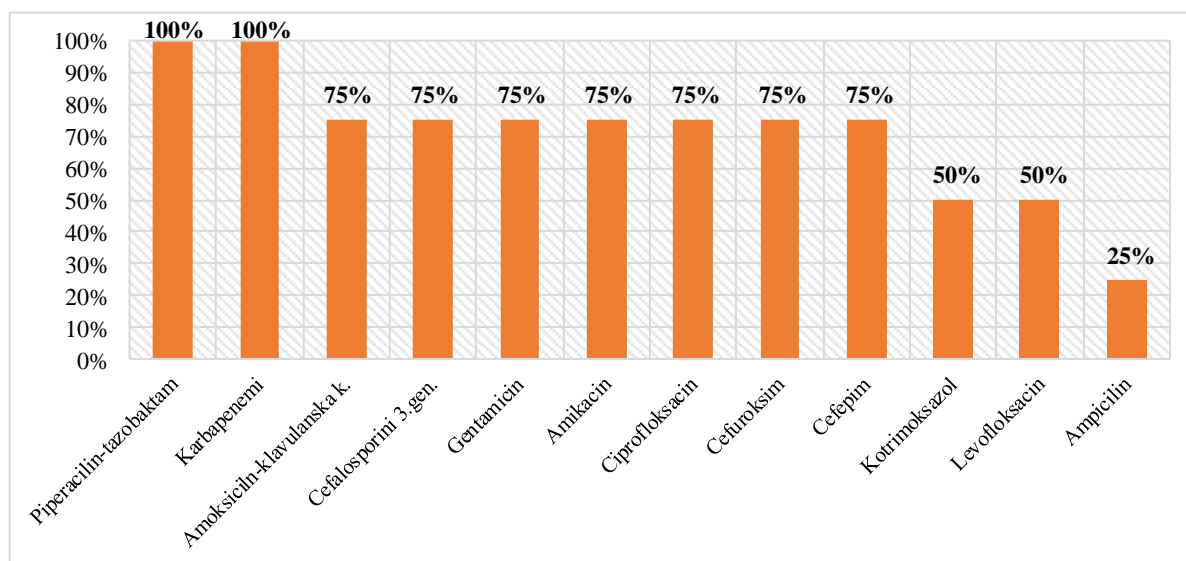
Slika 20. Osjetljivost *Enterobacter sp.* na antibiotike

Na Slici 20 prikazano je djelovanje antibiotika na izolat *Enterobacter sp.* koji se pojavio 2 puta. Primjećuje se da je osjetljivost na piperacilin-tazobaktam, karbapeneme, amikacin i kotrimoksazol 100%.



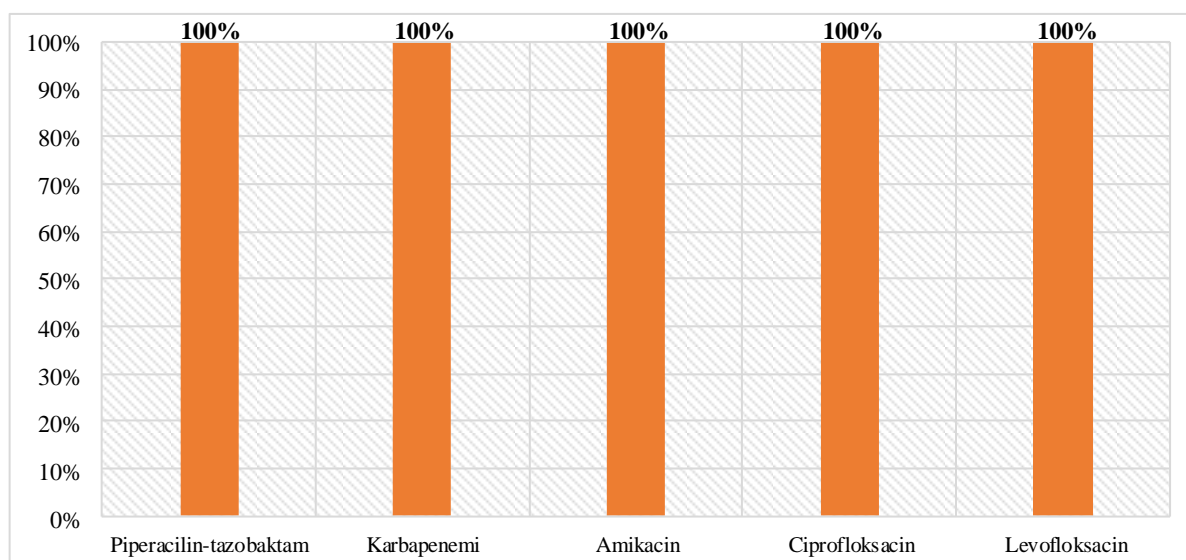
Slika 21. Osjetljivost *Morganella morganii* na antibiotike

Izolat *Morganella morganii* se pojavio dva puta i tada je bio osjetljiv na piperacilin-tazobaktam, cefepim, karbapeneme, gentamicin, kotrimoksazol i ciprofloksacin (slika 21).



Slika 22. Osjetljivost *Escherichia coli* na antibiotike

Iduća analizirana gram negativna bakterija jest *Escherichia coli* koja se pojavila 4 puta. Ova bakterija je u 100% slučajeva bila osjetljiva na piperacilin-tazobaktam i karbapeneme. U tri četvrtine slučajeva djelovali su: amoksisilin-klavulanska kiselina, cefalosporini treće generacije, gentamicin, amikacin, ciprofloksacin, cefuroksim i cefepim. U 50% slučajeva *Escherichia coli* bila je osjetljiva na kotrimoksazol te levofloksacin, a u jednoj četvrtini na ampicilin (slika 22).

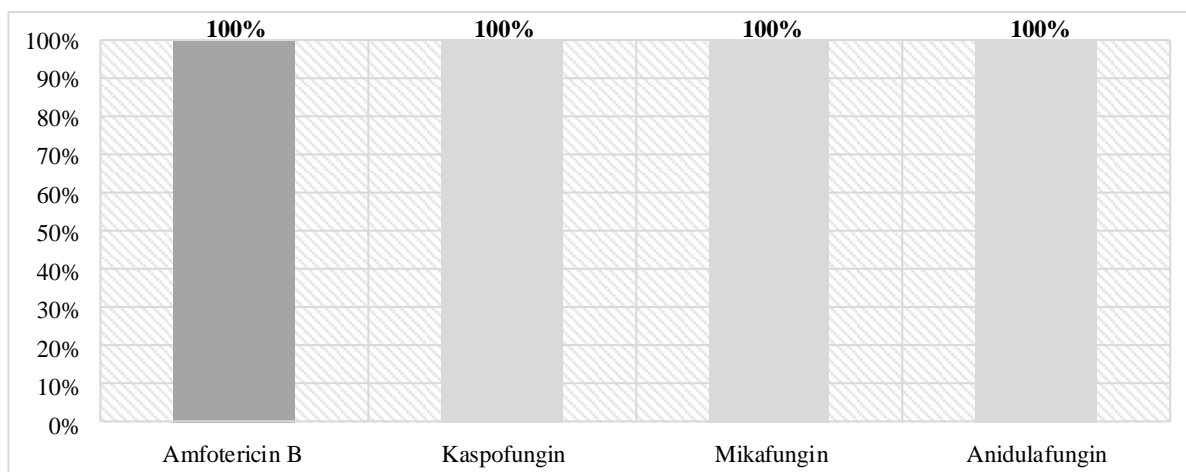


Slika 23. Osjetljivost *Serratia marcescens ESBL+* na antibiotike

Na Slici 23 se može uočiti da se bakterija *Serratia marcescens* ESBL+ pojavila jednom i bila je osjetljiva na piperacilin-tazobaktam, karbapeneme, amikacin, ciprofloksacin i levofloksacin.

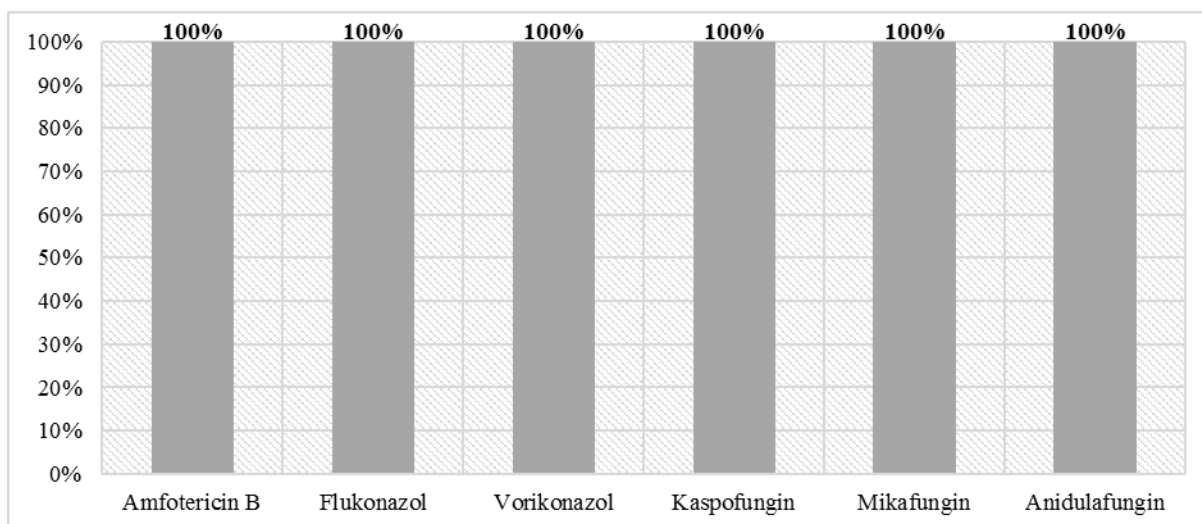
Osjetljivost *Stenotrophomonas maltophilia* je bila 100% na kotrimoksazol.

4.6. Osjetljivost gljiva na antifungike



Slika 24. Osjetljivost *Candida parapsilosis* na antifungike

Gljiva *Candida parapsilosis* pojavila se 2 puta i u potpunosti bila osjetljiva samo na amfotericin B (prikazan u sivoj boji), a umjereno osjetljiva je bila na kaspofungin, mikafungin i anidulafungin (prikazani u svijetlo sivoj boji) (slika 24).



Slika 25. Osjetljivost *Candida albicans* na antifungike

Candida albicans pojavila se jednom i bila osjetljiva na amfotericin B, flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, anidulafungin te na mikafungin (slika 25).

U JIL-u KBC-a Split u godini 2015. u sklopu ovog rada pregledani su podaci o ukupno 302 pacijenta koja su ležala na odjelu, od kojih su 104 imala pozitivnu hemokulturu. Izolirane mikroorganizme činilo je 63,1% gram pozitivnih uzročnika iz hemokulture, 35,4% gram negativnih i 1,3% gljiva. Od gram pozitivnih izolata najveći dio čine koagulaza negativni *Staphylococcus species* s 22, 5%, zatim MRSE s 22,1%, dok je pojavnost ostalih ispod 5%. *Acinetobacter baumannii* bio je najčešći izolat gram negativnih bakterija s 12,4%, odmah nakon njega *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ s 8, 2% te *Pseudomonas aeruginosa* s 6,9% dok je udio ostalih bio ispod 2%.

Dalje u raspravi ćemo prikazati kako se kretao omjer gram pozitivnih uzročnika, gram negativnih uzročnika i gljiva na našem odjelu, te usporediti one najčešće izolirane s nekim europskim i svjetskim istraživanjima.

Gram negativna bakterijemija povezana je s teškom sepsom. Abe i suradnici izvještavaju da su u jedinici intenzivnog liječenja kod pacijenata sa septičkim šokom prevladavali gram negativni uzročnici, za razliku od onih sa sepsom ili teškom sepsom (19).

Studija iz Italije bilježi pad gram pozitivnih organizama kao uzročnika bakterijemije, a porast gram negativnih. Također govore o padu stafilokoka kao uzročnika, a porastu enterobakterija, posebno *Klebsiella sp.* (20).

Za razliku od podataka iz gore navedenih studija, kod nas još uvijek prevladavaju gram pozitivni uzročnici bakterijemije.

Staphylococcus aureus je značajan patogen kako u izvan bolničkoj tako i u bolničkoj sredini, a posebno je značajan na meticilin rezistentni soj-MRSA. Rezistencija na linezolid i vankomicin nije uočena, a i dalje je visok udio sojeva s vrijednošću MIK-ova¹ od 2.0 mg/L (16%) (15).

Upotreba vankomicina povećala se širom svijeta od 1980-ih kao rezultat direktne i empirijske terapije protiv MRSA-e. U nedostatku drugih antibiotika kliničari su se oslonili samo na vankomicin kao lijek koji je djelovao što je dovelo do dužeg perioda bez MRSA-e.

¹ U testiranju većina laboratorija koristi disk difuzijsku metodu, a određivanje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) se koristi za određivanje osjetljivosti na penicilin kod pneumokoka smanjene osjetljivosti na penicilin, za određivanje osjetljivosti stafilokoka na glikopeptide te pseudomonasa i acinetobaktera na kolistin.

Ipak nakon 50 godina korištenja uočio se pad djelotvornosti vankomicina kao lijeka izbora kod MRSA infekcija (21).

Za razliku od dugogodišnje djelotvornosti vankomicina, lijekovi koji su se pojavili kao drugi izbor, kao što je linezolid, ubrzo nakon uvođenja u terapiju pokazuju rezistenciju (22).

Unatoč navedenom, naša analiza je pokazala da je za MRSA osjetljivost na vankomicin i linezolid bila 100%, kao i za teikoplanin i tigeciklin. Iako je osjetljivost na kotrimoksazol bila visokih 80% on nije prikladan lijek jer je u Hrvatskoj dostupan samo kao enteralni pripravak te kao takav nije pogodan za liječenje septičkih stanja.

Od gram negativnih uzročnika najzastupljeniji je bio *Acinetobacter baumannii* (27 puta) a odmah nakon njege slijede enterobakterije *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (18) i *Pseudomonas aeruginosa* (15).

Acinetobacter baumannii je postao vodeći uzrok bakterijemije i sepse u bolnicama. Infekcije uzrokovane tim mikroorganizmima povezane su s lošim ishodom u smislu morbiditeta i mortaliteta i doprinose velikim troškovima liječenja. Među pacijentima s bakterijemijom uzrokovanom *A.baumannii* cjelokupni mortalitet prelazi 50% (23).

Najčešće se izolira iz respiratornog trakta, a odmah nakon slijedi krv. Davanje antibiotika širokog spektra pacijentima u JIL-u dovodi do tog da se *Acinetobacter baumannii* sojevi često izoliraju. Od svih odjela *Acinetobacter baumannii* se prema podacima u literaturi izolira u JIL-ovima u 59% (24).

Što se tiče rezistencije na antibiotike, mnogi dijelovi svijeta se susreću s rezistencijom na najčešće korištene antibiotike karbapeneme i ampicilin-sulbaktam (23). Maragakis i sur. bilježe porast rezistencije na karbapeneme od čak 57-83% (24). Rezistencija na kolistin zabilježena je širom svijeta, pogotovo u Europi. Lošu osjetljivost su pokazali ciprofloksacin, cefepim, amikacin, gentamicin zbog čega vjerojatno više neće biti lijekovi izbora (24). Kod nas su također pokazali lošu osjetljivost, ispod 20%.

Prema *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) koja prati rezistenciju antibiotika u Europi, što se tiče *Acinetobacter sp.* zabrinjavajuća je velika rezistencija na karbapeneme (terapija izbora) i postojanje rezistencije na kolistin iako je ona prema podacima iz 2014. godine tek 4% (25).

Kod nas je od antibiotika najveću osjetljivost je pokazao kolistin (96%), zatim tobramicin (48%) a karbapenemi samo 13,6%.

Kako raste broj infekcija s *Acinetobacter baumannii*, tako raste i incidencija infekcije multirezistentnim sojevima, a to su oni koji su rezistentni na tri i više antibiotika. Dok su za MRAB (multirezistentni *Acinetobacter baumannii*) lijekovi prvog izbora kolistin i tigeciklin, postoje izolati koji su rezistentni na sve antibiotike i za koje nema djelotvorne terapije (23).

Iako rezistencija na njih raste, karbapenemi u kombiniranoj terapiji ostaju korisni lijekovi za MRAB. Za kolistin je preporučeno da se koristi u kombinaciji s rifampicinom, sulbaktamom i karbapenemima.

Sljedeći izolat po učestalosti je *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ čija prevalencija u nekim zemljama doseže 50%, najviše u Latinskoj Americi i Istočnoj Europi. Neuspjeh u djelotvornosti antibiotika u bakterijemiji uzrokovanoj *Klebsiellom pneumoniae* ESBL+ dovodi do visoke smrtnosti. Upotreba karbapenema pokazala je nižu stopu smrtnosti nego drugi antibiotici koji su bili aktivni in vitro (26).

Širenjem enterobakterija koje produciraju beta laktamaze proširenog spektra (ESBL) kao što je *Klebsiella pneumoniae* dovelo je do ograničenja u opcijama liječenja i povećanoj upotrebi karbapenema. Na karbapeneme rezistentna *K.pneumoniae* prvi put se pojavljuje 1996., a danas se može naći po cijelom svijetu (27).

Tumbarello i suradnici ističu kako je za *K.pneumoniae* koje proizvode beta laktamaze proširenog spektra vjerojatnije da će biti rezistentne na fluorokinolone nego one koje ih ne proizvode. Također je sve učestalija pojava multirezistentnih sojeva posebno na JIL-u. Gotovo pola njihovih izolata bilo je rezistentno na fluorokinolone koje neki autori jos drže dobrom alternativom za karbapeneme (28).

U Europi je prijavljen porast osjetljivosti na fluorokinolone, treću generaciju cefalosporina i aminoglikozide u razdoblju između 2011.-2014. godine (25).

Klebsiella pneumoniae ESBL+ je kod nas pokazala 100% osjetljivost na karbapeneme, a što se tiče aminoglikozida na amikacin je osjetljivost bila 100%, na gentamicin 39%, a na netilmicin 22,2%.

U mnogim bolnicama *Pseudomonas aeruginosa* je postala najčešća gram negativna bakterija udružena s ozbiljnim nozokomijalnim infekcijama posebno u jedinicama intenzivnog liječenja. Mortalitet kod takvih infekcija je veći od 20% , a i iznad toga kod pacijenata koji nisu dobili pravu inicijalnu antimikrobnu terapiju (29).

Pseudomonas aeruginosa uzrokuje teške infekcije, pogotovo bakterijemije čija se učestalost zadnjih deset godina povećala. Neke studije su pokazale bolje preživljavanje kod kombinacije antimikrobnih lijekova koja obično uključuje aminoglikozide (amikacin ili tobramicin) i beta laktamske antibiotike. Trenutno se upotreba novih penicilina kao što je piperacilin ili odabranih cefalosporina u kombinaciji s amikacinom ili tobramicinom pokazala kao bolji izbor nego monoterapija (30). U Europi je učestala rezistencija na karbapeneme, a bilježi se pad rezistencije na fluorokinolone i aminoglikozide (25).

Kod nas je najbolju osjetljivost pokazao kolistin sa 100%, zatim amikacin s 87%, cefepim i ciprofloksacin 80%, a 67% piperacilin-tazobaktam, cefalosporini treće generacije i levofloksacin.

Infekcije krvi kandidom pojavljuju se uglavnom kod pacijenata na JIL-u na kojem čine 33-55% (31).

Lortholary i sur.su u studiji u kojoj je 2571 izolat činila kandida, došli do rezultata da je nazastupljenija bila *Candida albicans* (56%), zatim *Candida glabrata* (18,6%) i *Candida parapsilosis* (11,5%), te bilježe sveukupni porast kandidate među pacijentima JIL-a u odnosu na druge odjele (32).

Ti rezultati mogu se usporediti s onima na našem JIL-u, gdje su gljive činile dvije od gore navedenih kandida, *Candida albicans* i *non albicans* tj. *parapsilosis* (1,3%).

Iako se *Candidu sp.* smatralo manje problematičnom što se tiče rezistencije nego druge patogene, nedavni porast u rezistenciji doveo je do neuspjeha u liječenju. Rezistencija na flukonazol ostaje rijetkost za *Candidu albicans* (<5%), ali je mnogo češća za *Candidu parapsilosis* (4-10%) (31).

Candida albicans je kod nas pokazala 100% osjetljivost na amfotericin B, flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, anidulafungin, i mikafungin dok je *Candida parapsilosis* pokazala 100% osjetljivost samo na amfotericin B, dok je umjereno osjetljiva bila na kaspofungin, mikafungin i anidulafungin, a na flukonazol i vorikonazol je bila potpuno rezistentna.

6.ZAKLJUČCI

Predmet ovog rada bio je retrospektivnom analizom utvrditi najčešće izolate iz hemokulture i njihovu osjetljivost na pojedine antibiotike u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split u godini 2015. Evidentirani su svi uzročnici pronađeni u hemokulturi te postotak njihove osjetljivosti na antibiotike. Rezultati koje smo dobili, uspoređeni su s onima iz svjetskih istraživanja.

Prema zadanim hipotezama možemo u zaključku prikazati rezultate koje smo dobili.

1. Iako smo očekivali da će broj gram negativnih organizama biti veći od broja gram pozitivnih takav rezultat ovim istraživanjem nismo dobili. Postotak od 35,4% gram negativnih uzročnika u odnosu na 63,1% još je uvijek skoro dvostruko manji i nije zabrinjavajući ali kroz neko vrijeme bi mogao prerasti gram pozitivne uzročnike kao što se to događa u drugim zemljama. Što se tiče multirezistentnih sojeva bakterija to u JIL-u KBC-a Split nije učestala pojava. To su uzročnici čiji se broj povećava širom svijeta, nemaju djelotvornu terapiju i povećavaju smrtnost u jedinicama intenzivnog liječenja. Međutim *Acinetobacter baumannii* kao primjer bakterije koja razvija multirezistentne sojeve, općenito je pokazao dobru osjetljivost na kolistin koji je terapija izbora, za razliku od karbapenema koji i kod nas prate trend porasta rezistencije. Enterobakterije koje se također sve češće pojavljuju u JIL-ovima činile su i kod naših gram negativnih izolata većinu, ali su imale dobru osjetljivost na lijekove prvog izbora, a s tim možemo biti zadovoljni.

2. Gljive su imale najmanji udio (1,3%) među izoliranim mikroorganizama što je suprotno našoj hipotezi. Radilo se o rodu *Candida* (*albicans* i *non albicans*) a vrste su bile jednake onima iz nekih europskih i svjetskih studija. Pošto se radilo o malom uzorku gljiva iz hemokulture ne možemo znati kakva bi bila osjetljivost da je bilo više izoliranih kandida. *Candida albicans* pokazala je stopostotnu osjetljivost na većinu antifungika, za razliku od *Candida parapsilosis* koja je uglavnom bila rezistentna ili umjereno osjetljiva. Infekcije kandidom u svijetu postaju sve učestalije i ozbiljnije, te dodatno ugrožavaju živote pacijenata na najosjetljivijim odjelima kao što je JIL, pa možemo biti zadovoljni što kod nas još čine tako mali broj.

7.POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Vincent JL. Critical care - where have we been and where are we going? *Critical Care*. 2013;17:S2
2. Perić M. Jedinica intenzivnog liječenja. U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, urednici. *Klinička anesteziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 1111-4.
3. Ristagno G, Weil MH: *History of critical care medicine: the past, present and future*. Edited by: Gullo A, Lumb PD, Besso J, Williams GF. *Intensive and Critical Care Medicine*. Springer Milan; 2009;3-17.
4. Hrvatski liječnički zbor- hrvatsko društvo za zbrinjavanje otežanog dišnog puta 2011. Povijest anestezije. Dostupno na: <http://www.disniput.org/new/index.php/povijest-anestezije>. Datum zadnjeg pristupa: 15.04.2016.
5. KBC Split. Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. O nama. Dostupno na:
http://www.kbsplit.hr/Klinika_za_anesteziologiju_reanimatologiju_i_intenzivno_lijecenje/O_nama. Datum zadnjeg pristupa: 15.04.2016.
6. Valentin A, Ferdinande P. Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organizational aspects. *Intensive Care Med*. 2011;37:1575-87.
7. West E, Barron DN, Harrison D, Rafferty AM, Rowan K, Sanderson C. Nurse staffing, medical staffing and mortality in Intensive Care: An observational study. *IJNS*. 2014;51:781-94.
8. Halpern NA, Pastores SM: Critical care medicine in the United States 2000-2005: an analysis of bed numbers, occupancy rates, payer mix, and costs. *Crit Care Med* 2010;38: 65-71.
9. Rauché. Intrahospitalne infekcije. Dostupno na: <http://www.rauche.net/izdanja/broj-4-dodatak-izdanja/intrahospitalne-infekcije/>. Datum zadnjeg pristupa: 21.04.2016.

10. Boban N. Bolničke infekcije (nosokomijalne, hospitalne, kućne infekcije). U: Ropac D. i suradnici, urednici. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. Str. 406-30.
11. Bartolek Hamp D, Cavrić G, Prkačin I, Houra K, Perović D, Ljubičić T, i sur.. Infekcija i sepsa kao posljedica invazivnih tehnika praćenja i liječenja bolesnika. Acta med Cro, 2015;69:203-9.
12. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R. Surviving sepsis campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. Crit Care Med. 2015;43:3–12.
13. Mayr FB, Yende S, Angus DS. Epidemiology of severe sepsis. PubMed Central. Virulence. 2014;5:4–11.
14. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302:2323–39.
15. ISKRA- Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2014.g. Dostupno na: <http://iskra.bfm.hr/hrv/Resistance.aspx?id=66>. Datum zadnjeg pristupa:21.04.2016.
16. Timsit JF, Perner A, Bakker J, Bassetti M, Benoit D, Cecconi M, i sur. Year in review in Intensive Care Medicine 2014: III. Severe infections, septic shock, healthcare-associated infections, highly resistant bacteria, invasive fungal infections, severe viral infections, Ebola virus disease and pediatrics. ICM. 2014;41:575-88.
17. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. ICM. 2014;40:808–19.
18. . Marušić M. Znanstveno istraživanje. U: Marušić, M. urednik. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str 13-26.
19. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. Crit Care. 2010;14:R27.

20. Orsi GB, Giuliano S, Franchi C, Ciorba V, Protano C, Giordano A. Changed epidemiology of ICU acquired bloodstream infections over 12 years in an Italian teaching hospital. *Minerva anesteziol.* 2015;81(9):980-8.
21. Sakoulas G, Moellering RC Jr. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis.* 2008;46:360-7.
22. van Hal SJ, Fowler VG. Is It Time to Replace Vancomycin in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections? *Clin Infect Dis.* 2013;56:1779–88.
23. Chopra T, Marchaim D, Awali RA, Krishna A, Johnson P, Tansek R. Epidemiology of Bloodstream Infections Caused by *Acinetobacter baumannii* and Impact of Drug Resistance to both Carbapenems and Ampicillin-Sulbactam on Clinical Outcomes. *AAC.* 2013;57: 6270–5.
24. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1254-63
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Dostupno na: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>. Datum zadnjeg pristupa: 25.04.2016.
26. Peterson DL, Ko WC, von Gotteberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H. Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of Production of Extended-Spectrum β -Lactamases. *Clin Infect Dis.* 2004;39:31-7.
27. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159–66.
28. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F. Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors, Molecular Epidemiology, and Clinical Outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:498–4.
29. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1306–11.

30. Rahal JJ. Novel Antibiotic Combinations against Infections with Almost Completely Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species. Clin Infect Dis. 2006;43:95-9.
31. Maubon D, Garnaud C, Calandra T, Sanglard D, Cornet M. Resistance of *Candida* spp. to antifungal drugs in the ICU: where are we now? Intensive Care Med. 2014;40:1241–55.
32. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff, M. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). Intensive Care Med. 2014; 40:1303–12.

8.SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj rada je retrospektivnom analizom utvrditi najčešće isolate iz hemokulture i njihovu osjetljivost na pojedine antibiotike u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Split u godini 2015. kako bi se na temelju najčešćih uzročnika i najuspješnijih antibiotika prethodne, u sljedećoj godini pacijentima ordinirala što uspješnija inicijalna terapija.

Materijal i metode: Retrospektivnim, kohortnim istraživanjem obuhvaćeni su svi pacijenti liječeni u JIL-u KBC-a Split, njih 104 kojima su hemokulture bile pozitivne u 2015. godini.

Rezultati: Rezultati nisu pokazali očekivani veći udio gram negativnih u odnosu na gram pozitivne uzročnike, kao ni značajan broj gljiva kao uzročnika septičkih stanja. Razlika u postotku između gram negativnih i gram pozitivnih još uvijek je velika, ali prema svjetskim trendovima porasta možemo pretpostaviti da će se taj broj u budućnosti ipak povećati. Radilo se o 63,1% gram pozitivnih, 35,4% gram negativnih izolata i 1,3% gljiva.

Zaključak: Problemi s kojima se susreću JIL-ovi u drugim zemljama kao što su sve učestalije gram negativne seapse i nedjelotvornost antibiotika zbog rezistencije u JIL-u KBC-a Split nisu toliko izraženi. Gram pozitivni uzročnici prevladavaju, a i oni najtvrdokorniji pokazuju dobru osjetljivost na antibiotike.

Ni značajan udio gljiva prema rezultatima nije zabilježen, što je svakako dobro zbog tvrdokornih infekcija koje uzrokuju, mortaliteta, i troškova liječenja.

9.SUMMARY

Diploma Thesis Title: : Pathogens isolated from blood cultures and their susceptibility in ICU of the Department of anesthesiology, reanimatology and intensive care, UHC Split in 2015.

Objective: The main aim of this research was to define most common isolates from hemo culture and their sensibility to different antibiotics, using the retrospective analysis in Unit of intensive care of the Department of anesthesiology, reanimatology and intensive care UHC Split in 2015. Based on facts regarding the most common causes and the most successful antibiotic treatment in last year, patients in next year would be able to get more successful initial therapy.

Patients and methods: Retrospective, cohort research included all patients treated in ICU of UHC Split, 104 of them whose hemocultures were positive in 2015.

Results: Results didn't show expected higher percentage of gram negative infective agents comparing to gram positive. As well as percentage of fungi as infective agents was very low. The difference between gram negative and gram positive agents is rather high. But the expectation is that difference will decrease. So in the future gram negative agents will have higher percent. In this research there were 63,1% gram positive agents 35,4% gram negative agents and 1,3% of fungi.

Conclusion: Problems facing ICUs in other countries are increased gram negative sepsis and inefficacy of antibiotics in ICU of UHC Split are not that much expressed. Gram positive agents prevail, and the most serious ones show sufficient sensitivity to antibiotics.

Increased percentage of fungi is also not recorded, which is good because of the severity of infections, high mortality, and also increased cost of treatment.

Osobni podatci:

Ime i prezime: Ana Sučić

Adresa: Vlade Marjanovića 3, Livno, BiH

Telefon: 00385 95 541 2275

Elektronska pošta: ana_nddtr@yahoo.com

Državljanstvo: Hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 28. studeni 1990. god., Zagreb

Obrazovanje:

1997.- 2005. Osnovna škola Ivana Gorana Kovačića, Livno

2005.-2009. Opća gimnazija Livno

2010.-2013. Sveučilište u Mostaru, Medicinski fakultet

2013.-2016. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

Strani jezici:

Engleski jezik: napredna razina

Njemački jezik: osnovna razina

Aktivnosti:

Aktivni član CroMSIC-a 2015. godine.

